

Der Effekt von Coffein auf die Autoregulation von retinalen Arteriolen

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich Schiller Universität Jena

von Anke Marcus
geboren am 09.11.1967 in Lobenstein

18. Juni 2004

Erster Gutachter: PD Dr. M. Blum, Erfurt
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. J. Strobel, Jena
Dritter Gutachter: Prof. Dr. F.G. Holz, Bonn

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.12.2005

in Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
Ca ²⁺	Kalziumionen
cAMP	cyklisches Adenosin-Mono-Phosphat
CO ₂	Kohlendioxid
diast.	diastolisch
EDHF	Endothelium-derived Hyperpolarising Factor
EDRF	Endothelium-derived Relaxing Factor
EKG	Elektrokardiogramm
EOG	Elektrookulogramm
H ⁺	Wasserstoffionen
K ⁺	Kaliumionen
MAP	Mittlerer arterieller Druck (mmHg)
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
p	exakte 2-seitige Signifikanz
RR	Blutdruck (mmHg)
RVA	Retinal-Vessel-Analyzer
S/min	Schläge pro Minute
SLO	Scanning Laser Ophthalmoskop
syst.	systolisch
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	8
2.	Einleitung	11
2.1.	Anatomischer Teil	11
2.1.1.	Die Gefäßversorgung des Auges	13
2.1.1.1.	Das retinale Gefäßsystem	14
2.1.1.2.	Das ziliare Gefäßsystem	15
2.1.1.3.	Aufbau der Kapillaren	16
2.2.	Physiologischer Teil	20
2.2.1.	Die Autoregulation in arteriellen Gefäßen	20
2.2.1.1.	Mechanismen der Autoregulation	21
2.3.	Pharmakologischer Teil	26
2.3.1.	Der Kaffee und seine Bestandteile	26
2.3.2.	Die Wirkungen des Kaffees	28
3.	Ziele der Arbeit	30
4.	Methodik	32
4.1.	Gerätetechnik	33
4.2.	Versuchsablauf und Probanden	35
4.3.	Statistische Methoden	40
5.	Ergebnisse	41
5.1.	Das Verhalten der Pulsfrequenz	42
5.1.1.	Die Pulsfrequenz im ersten Messdurchgang	42
5.1.2.	Die Pulsfrequenz im zweiten Messdurchgang	42
5.1.3.	Vergleich der Pulsfrequenzen im ersten und zweiten Messdurchgang	45
5.2.	Das Verhalten des Blutdruckes	47
5.2.1.	Der systolische Blutdruck im ersten Messdurchgang	47
5.2.2.	Der systolische Blutdruck im zweiten Messdurchgang	47

5.2.3.	Vergleich des systolischen Blutdruckes im ersten und zweiten Messdurchgang	50
5.2.4.	Der diastolische Blutdruck im ersten Messdurchgang	52
5.2.5.	Der diastolische Blutdruck im zweiten Messdurchgang	53
5.2.6.	Vergleich des diastolischen Blutdruckes im ersten und zweiten Messdurchgang	56
5.3.	Das Verhalten des MAP	58
5.3.1.	Der MAP im ersten Messdurchgang	58
5.3.2.	Der MAP im zweiten Messdurchgang	58
5.3.3.	Vergleich des MAP im ersten und zweiten Messdurchgang	59
5.4.	Das Verhalten der Gefäßweite	61
5.4.1.	Die Gefäßweite im ersten Messdurchgang	61
5.4.2.	Die Gefäßweite im zweiten Messdurchgang	61
5.4.3.	Vergleich der Gefäßweiten im ersten ersten und zweiten Messdurchgang	64
5.5.	Δ MAP und Verhalten der Arteriole	66
5.6.	Individuelle Ergebnisse	71
6.	Diskussion	72
6.1.	Methodischer Teil	72
6.1.1.	Gerätetechnologie	72
6.1.2.	Diskussion eigener Untersuchungen	74
6.2.	Pharmakologischer Teil	76
6.2.1.	Geschichte des Kaffees	76
6.2.2.	Botanik	77
6.2.3.	Coffein als Hauptbestandteil des Kaffee	80
6.2.3.1.	Eigenschaften des Coffeins	80
6.2.3.2.	Wirkung des Coffeins	82
6.2.3.2.1.	Allgemeine Zellphysiologie	82
6.2.3.2.2.	Wirkungsmechanismen des Coffeins	84
6.2.3.2.3.	Nebenwirkungen des Coffeins	87

6.2.3.2.4.	Coffein als Therapeutikum	87
7.	Schlussfolgerungen	90
8.	Literaturverzeichnis	91

Anhang:

Lebenslauf	103
Ehrenwörtliche Erklärung	104
Danksagung	105

1. Zusammenfassung

Wie sich an den Absatzzahlen des Kaffeemarktes zeigt, erfreut sich neben Nikotin und Alkohol auch eine Vielzahl von Kaffeegetränken als Genussmittel großer Beliebtheit. Nach Angaben des Deutschen Kaffee-Verbandes wurden im Jahr 2003 in Deutschland 532.030 Tonnen Rohkaffee umgesetzt. Der Verbrauch pro Kopf der Bevölkerung betrug 158 Liter.

Das im Kaffee enthaltene Coffein hat ein breites Wirkungsspektrum, nachfolgend seien einige wichtige Effekte genannt. Coffein wirkt in niedrigeren Konzentrationen anregend auf die Psyche, den Antrieb und steigert Konzentrationsvermögen und Aufmerksamkeit. Am Herz bewirkt Coffein eine Zunahme von Kontraktionskraft, Herzfrequenz und Herzauswurfleistung. In Abhängigkeit der aufgenommenen Coffeinmenge kann es sowohl zu einem Blutdruckanstieg als auch zu einer Blutdrucksenkung kommen.

In der glatten Muskulatur der Bronchien wirkt Coffein erschlaffend. Eine direkte Wirkung des Coffeins auf die glatte Muskulatur bewirkt bei Nieren-, Herz- und peripheren Gefäßen eine Erweiterung, bei den Hirngefäßen jedoch eine Verengung.

In der vorliegenden Arbeit sollten coffeinvermittelte Effekte speziell an der Durchblutung des Auges nachgewiesen werden. Mit dem Retinal Vessel Analyzer steht erstmals ein Gerät zur Verfügung, das eine nichtinvasive „online“ Untersuchung der myogenen Gefäßantwort am Auge zum Beispiel auf Blutdrucksteigerung ermöglicht.

Für klinische Studien ist eine Standardisierung der Untersuchungsbedingungen unerlässlich.

Bei den vorliegenden Untersuchungen galten als Ausschlusskriterien: arterieller Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Verdacht auf oder diagnostiziertes Glaukom, Diabetes mellitus sowie regelmäßige Medikamenteneinnahme.

An gesunden Normalprobanden wurde in einem standardisierten 9-minütigen Untersuchungsprotokoll eine Blutdruckerhöhung provoziert, um eine Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt) auszulösen.

Der erste Messdurchgang fand mindestens 4 bis 6 Stunden nach Nahrungsaufnahme statt. Die Probanden durften ebenso lange nicht geraucht, Alkohol oder Kaffee getrunken haben. Bei der Festlegung der Zeitspanne der Nahrungskarenz vor Versuchsbeginn wurde sich an der Eliminationshalbwertszeit für Coffein, die bei Erwachsenen etwa 5 Stunden beträgt, orientiert.

Alle Probanden erhielten nach dem ersten Messdurchgang eine Tasse (250 ml) Kaffee mit einem Coffeingehalt von ca. 200 mg. Die gleichen Personen durchliefen 30 Minuten nach Kaffeeaufnahme erneut das Untersuchungsprotokoll.

Die von uns untersuchten Probanden gaben einen durchschnittlichen täglichen Kaffeekonsum von 2 bis 4 Tassen an. Eine genaue Bestimmung der täglichen Coffeinaufnahme war aufgrund unterschiedlicher Trinkgewohnheiten und Tassengrößen nicht möglich.

15 Probanden zwischen 24 und 44 Jahren konnten beide Messdurchgänge durchlaufen. Im 1. Messdurchgang war bei 14 Probanden unter Provokation einer Blutdruckerhöhung ein Bayliss-Effekt nachweisbar. Im 2. Messdurchgang, nach Coffeingenuss, war bei 4 Probanden eine Verstärkung und bei 6 Probanden eine Aufhebung des Bayliss-Effektes messbar. Bei 5 Probanden ließ sich keine signifikante Änderung gegenüber der 1. Messung feststellen.

Die deutliche Schwankung unserer Untersuchungsergebnisse lässt eine Vermeidung von Kaffeeaufnahme 4 bis 6 Stunden vor oder während Durchblutungsmessungen an der Netzhaut geboten erscheinen. Beeinflussungen beziehungsweise Verfälschungen der Messergebnisse durch Coffein sind zu erwarten.

2. Einleitung

„Für die Kenntnis der Natur ist der Mensch ein Zögling des Auges.....
Der Sehende fasst das ganze Leben der Natur um sich her durch
Licht und Farbe, das Auge ist unser Weltsinn.“

Diese Worte schrieb der Jenaer Philosoph und Physiker J. F. Fries
1818 in seinem „Handbuch der psychischen Anthropologie“.

2.1. Anatomischer Teil

Zur Beschreibung eines Augapfels stelle man sich annähernd eine
Kugel vor, die von folgenden Hüllen oder Schichten umgeben ist:

- *Tunica externa* oder Tunica fibrosa bestehend aus Lederhaut und
Hornhaut. Diese Schicht besteht aus straffem, kollagenem
Bindegewebe und stabilisiert weitgehend die Kugelform des Auges.

- *Tunica media* oder Tunica vasculosa bestehend aus Aderhaut,
Ziliarkörper und Regenbogenhaut. Diese gefäßführende Schicht
dient der Ernährung und Beatmung der äußeren Retinaschichten,
der Akkomodation und Abblendung sowie der
Kammerwasserproduktion.

- *Tunica nervosa* oder Retina gegliedert in einen kleineren vorderen,
Ziliarkörper und Iris bedeckenden Teil (Pars ciliaris et iridica oder
Pars caeca) und einen größeren hinteren Abschnitt (Pars optica).
Voneinander getrennt werden beide Abschnitte durch die Ora
serrata. Während die Pars caeca nur aus zwei pigmenthaltigen
Epithelzellschichten besteht und als „blind“ gilt, ist der „sehende“
hintere Abschnitt (Pars optica) sehr viel komplizierter aufgebaut
(Bertolini et al 1987).

Den Inhalt des Augapfels bilden wie in Abbildung 1 dargestellt (Krey und Bräuer 1998):

- vordere Augenkammer
- Augenlinse
- hintere Augenkammer

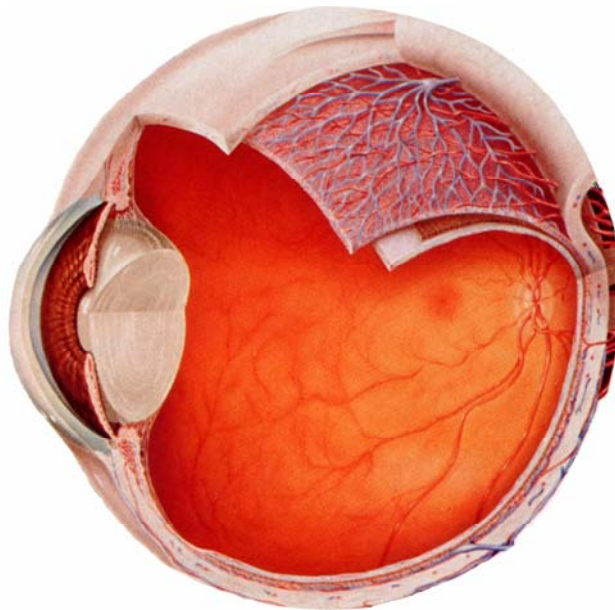


Abbildung 1: Schnittbild des Auges

Zusätzliche funktionelle Systeme des Auges, zum Beispiel die Lid- und Tränenfunktion zur Reinigung, zur Befeuchtung und Glättung der Hornhaut, die Blendenfunktion der Iris sowie die Motilität zur Vergrößerung des Blickfeldes sind der primären Sehfunktion untergeordnet (Bertolini et al 1987, Rohen 1964).

Die visuelle Wahrnehmung ist an bestimmte Strukturen der Netzhaut, des Nervus opticus, des Tractus opticus und der Sehrinde in den Areae 17, 18 und 19 des Gehirns geknüpft.

2.1.1. Die Gefäßversorgung des Auges

Besondere Bedeutung für die visuelle Wahrnehmung kommt der Ernährung der Netzhaut zu. Sie erfolgt nach der Embryogenese aus zwei anatomisch getrennten und funktionell sehr unterschiedlichen Versorgungssystemen, dem retinalen und dem ziliaren Gefäßsystem (Michaelson 1954).

Während der embryonalen Entwicklung bilden sich beim Schluss des Neuralrohres gestielte Augenbläschen, die zu einem doppelwandigen Augenbecher eingestülpt werden. Zwischen beiden Wänden, dem „inneren und äußeren“ Blatt bleibt ein kapillärer Spalt erhalten. Aus dem inneren Blatt des Augenbechers gehen die Neuroretina, die Sinnes- und Nervenzellen hervor. Das äußere Blatt wird zum Pigmentepithel der Retina (Axenfeld et al 1992, Schumacher 1986).

Als erster Ast der Arteria carotis interna erreicht die Arteria ophthalmica im Canalis opticus die Augenhöhle. Sie versorgt mit ihren Ästen den Augapfel, die Augenmuskeln, die Tränendrüse sowie Anteile von Stirnhaut und Nasennebenhöhlen.

Der venöse Abfluss aus den Kapillaren erfolgt über zwei Venae ophthalmicae, die über Venae vorticosae, Venae ciliares und eine Vena centralis retinae, das Blut aus dem Versorgungsgebiet der Arteria ophthalmica übernehmen.

2.1.1.1. Das retinale Gefäßsystem

Die Arteria centralis retinae, eine Endarterie, geht als Ast aus der Arteria ophthalmica hervor, gelangt mit dem Sehnerv zum Augenhintergrund und dient der Versorgung der inneren Schichten der Netzhaut. Sie teilt sich an der Papille in einen oberen und einen unteren Hauptstamm, die sich ihrerseits wieder in einen nasalen und einen temporalen Gefäßast verzweigen und ophthalmoskopisch sichtbar sind (Rohen 1964).

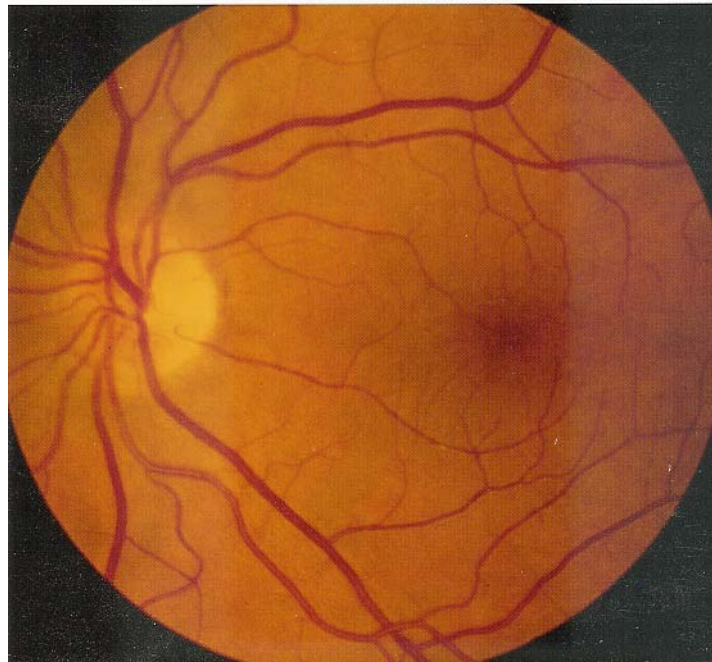


Abbildung 2: eigene Fundusfotografie

Die retinalen Arteriolen gelangen mit ihren Kapillaren, die mehrere Netze bilden, bis zum Außenrand der inneren Körnerschicht der Netzhaut (Kuwabara und Cogan 1960). Die Fovea centralis bleibt frei von solchen Kapillaren und die Kapillardichte nimmt zur Peripherie hin deutlich ab (Heimann 1975, Leonhardt 1985).

Die gesamte Netzhaut hat keinerlei vegetative Versorgung und somit keine sympathische Innervation. Alle vegetativen Nervenfasern enden im Bereich der Lamina cribrosa.

2.1.1.2. Das ziliare Gefäßsystem

Eine Anzahl weiterer Äste der Arteria ophthalmica, die Arteriae ciliares posteriores breves penetrieren die Lederhaut und dringen in die Aderhaut ein. In der Choriokapillaris der Chorioidea bilden sie engmaschige Geflechte zur Versorgung des Neuroepithels der Retina und grenzen mit einer Basalmembran an das retinale Pigmentepithel.

Kleine Arteriae ciliares anteriores dringen am corneoskleralen Übergang zum Gefäßkranz der Iris vor, der hauptsächlich von einer nasalen und einer temporalen Arteria ciliaris posterior longa gespeist wird (Bertolini et al 1987).

Das ciliare Gefäßsystem ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt (Krey und Bräuer 1998).

Für das chorioidale Gefäßnetz ist im Gegensatz zum retinalen Gefäßsystem ab der Lamina cribrosa eine Steuerung durch das vegetative Nervensystem nachweisbar (Laties 1967).

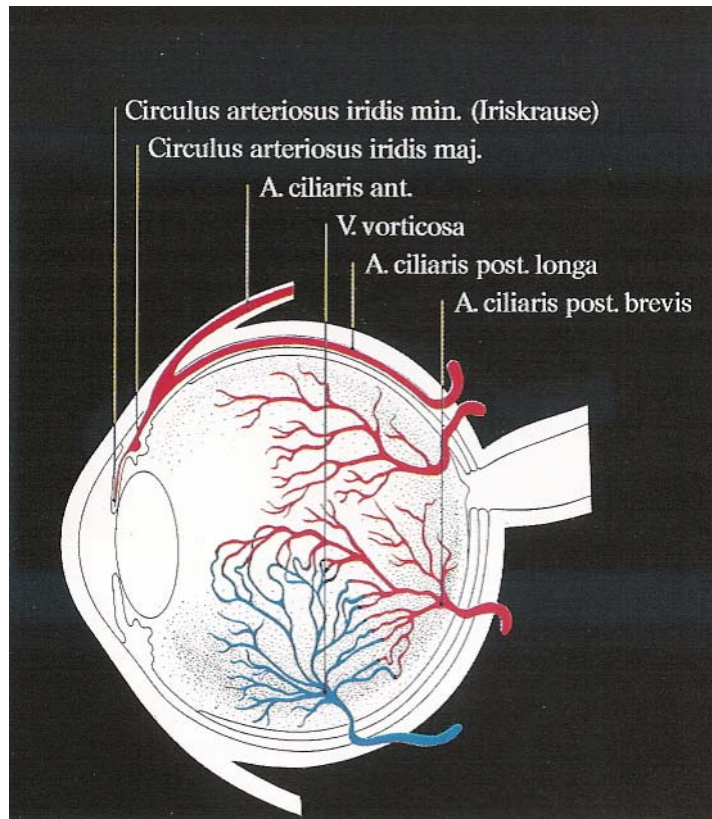


Abbildung 3: ciliare Gefäßversorgung des Auges

2.1.1.3. Der Aufbau der Kapillaren

Der menschliche Organismus besitzt insgesamt etwa 40 Milliarden Kapillaren, was einer Dichte von ca. 600 Kapillaren pro Kubikmillimeter Gewebe entspricht. Bei Gehirn und Auge beträgt die Kapillarstrecke für 1 Kubikmillimeter Gewebe ungefähr 1,10 Meter (Wiederholt et al 1999).

Kapillaren haben einen Durchmesser von 4 bis 15 Mikrometer (Leonhardt 1985).

Der elektronenmikroskopische Schnitt einer Netzhautkapillare ist in Abbildung 4 dargestellt.

Schichtung der Kapillaren:

- a) Die innere Auskleidung der Gefäße bilden die Endothelzellen. Endothelzellen sind 25-50 Mikrometer lang und schliessen in der Regel lückenlos aneinander. Sie produzieren eine 40-60 Nanometer dicke Basallamina, die den Endothelzellen direkt aufliegt. Zellkontakte zwischen den Endothelzellen stellen einerseits Zonulae occludentes, andererseits gap junctions dar, welche in Arterien und Arteriolen bzw. Kapillaren unterschiedlich dicht angeordnet sind (Leonhardt 1985).
- b) Eine zweite, lückenhafte Zellschicht stellen die Perizyten dar, die dem Endothelrohr anliegen und es mit verzweigten langen Fortsätzen umgreifen. Perizyten gelten als kontraktile Zellen.
- c) Den äusseren Abschluss im Kapillaraufbau bilden Adventitialzellen.

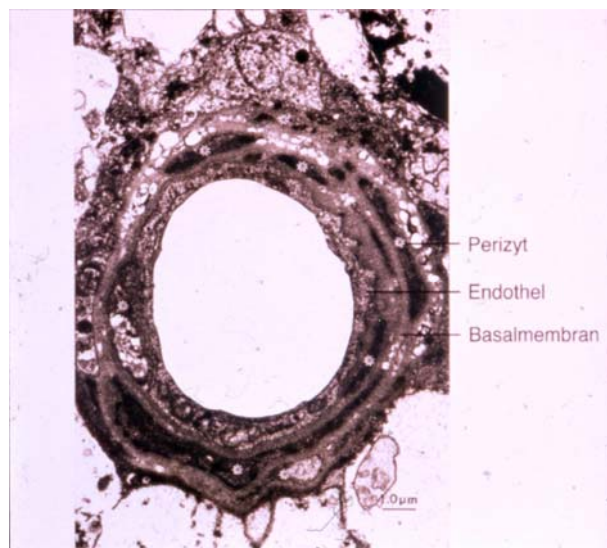


Abbildung 4: Mikroskopischer Schnitt einer Netzhautkapillare

Nach ihrer Funktion unterscheidet man fenestrierte und nicht fenestrierte Kapillaren. Fenestrierte Kapillaren findet man beispielsweise in der Niere oder den Darmzotten.

Die Kapillarendothelien des Gehirns und Auges sind erheblich dichter als die meisten anderen Kapillaren des Körpers und meist nicht fenestriert. Eine Ausnahme bilden die Gefäße der Choriokapillaris, die fenestriert sind (Wiederholt et al 1999).

Die verschiedenen Kapillartypen des Auges sind in Abbildung 5 dargestellt (Krey und Bräuer 1998).

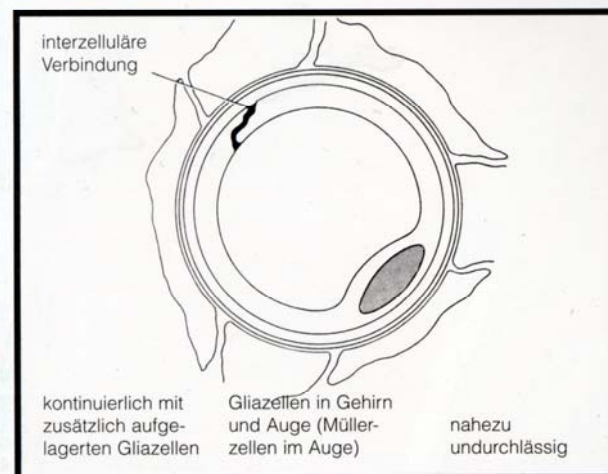
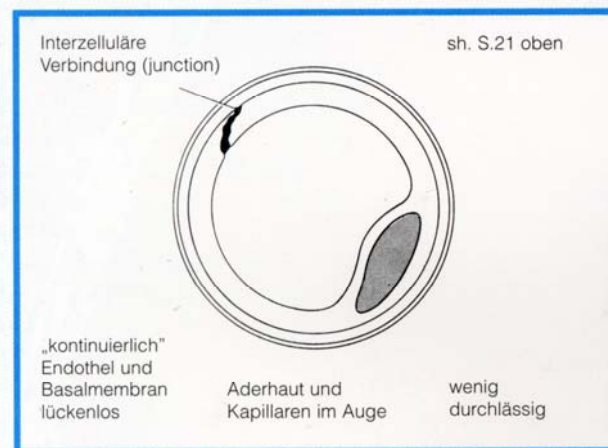
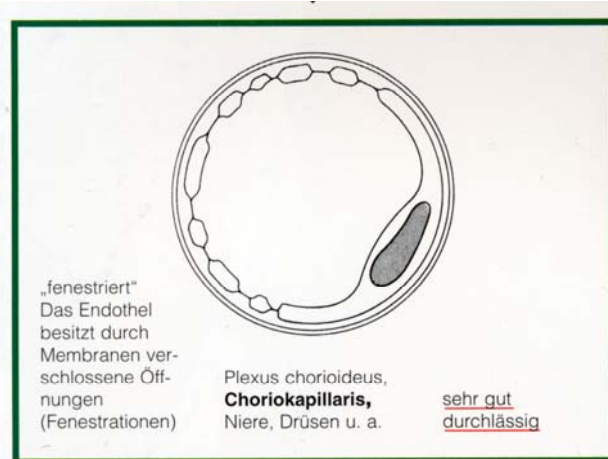


Abbildung 5: Kapillartypen des Auges

2.2. Physiologischer Teil

2.2.1. Die Autoregulation in arteriellen Gefäßen

Die Ruhedurchblutung eines Organs ergibt sich grundsätzlich aus der Größe des regionalen Strömungswiderstandes, der von der speziellen Gefäßarchitektur des betreffenden Organs und der Höhe des Ruhetonus der Blutgefäße bestimmt wird. Blutgefäße stehen ständig unter einer bestimmten Muskelspannung, das heißt es ist immer eine gewisse Vasokonstriktion vorhanden, welche als Ruhetonus bezeichnet wird. Die Höhe dieses Ruhetonus ist dabei ausschlaggebend für das Ausmaß der maximal möglichen Blutdrucksteigerung. Grundsätzlich gilt, je höher der Ruhetonus, also die „Vorkontraktion“ im Gefäß ist, desto größer ist das vasodilatatorische Potential.

Die maximal möglichen Durchblutungssteigerungen sind in den einzelnen Organkreisläufen verschieden stark ausgeprägt. In Gefäßgebieten mit stark wechselnden funktionellen Anforderungen (Skelettmuskulatur, Gastrointestinaltrakt, Leber, Haut) treten die größten Durchblutungsänderungen auf. Im Gegensatz dazu wird die Durchblutung in lebenswichtigen Organen wie Gehirn und Niere mit ständig hohen, aber nur wenig wechselnden Anforderungen durch autoregulative Mechanismen weitgehend konstant gehalten (Schmidt und Thews 1995)

Die Autoregulation der Organdurchblutung setzt sich aus verschiedenen Mechanismen zusammen. Die myogene Reaktion, die eine konstante Durchblutung bei arteriellen Druckschwankungen gewährleistet wird durch eine Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung moduliert. Auf diese Weise erfolgt eine Anpassung der Durchblutung an den jeweiligen Bedarf der Gewebe.

2.2.1.1. Mechanismen der Autoregulation

Die Autoregulation kann über folgende Mechanismen gesteuert werden:

- 1.) *myogen*: Die durch eine Blutdrucksteigerung bedingte Gefässerweiterung wird mit einer dehnungsinduzierten Kontraktion der Gefäßwand beantwortet. Diese Veränderung der Gefäßweite auf Druckänderung wurde erstmals 1902 durch Bayliss beschrieben und noch heute bezeichnet man den Effekt als „Bayliss-Effekt“.
- 2.) *metabolisch*: Die Durchblutung eines Organs steigt bei wachsendem Sauerstoffbedarf oder Konzentrationserhöhung von Stoffwechselprodukten. Grundsätzlich lokal vasodilatorisch wirken eine Erhöhung des CO₂-Partialdruckes bzw. der H⁺-Konzentration, eine Erhöhung der K⁺-Konzentration, eine Steigerung der Gewebeosmolarität und eine Herabsetzung des arteriolen O₂-Partialdruckes. In einigen Organen (Herz, Skelettmuskel, Gehirn) stellt Adenosin, welches beim zellulären Abbau von ATP gebildet wird einen weiteren wichtigen metabolischen Dilatator dar.
- 3.) *gefäßaktive Substanzen*: Körpereigene, vom Endothel gebildete sogenannte „Gewebehormone“ können die Gefäßweite beeinflussen. Hierzu zählen zum Beispiel Histamin, Serotonin, Bradykinin, Angiotensin II, Bradykinin, Kallidin und die Eikosanoide (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene). Histamin und Bradykinin lösen eine Dilatation der Arteriolen und eine Steigerung der Kapillarpermeabilität aus, Serotonin bewirkt bei intaktem Endothel eine Vasodilatation, bei geschädigtem Endothel eine Vasokonstriktion. Eikosanoide haben ein breites Wirkungsspektrum und können sowohl vasodilatorisch (Prostaglandine I₂, E₁, E₂, D₂) als auch vasokonstriktorisch (Prostaglandin F_{2α}, Thromboxan A₂) wirken.

4.)*Hormone*: Verschiedene endokrine Systeme können über zirkulierende Hormone den Tonus der peripheren Gefäße beeinflussen. Adrenalin und Noradrenalin beispielsweise lösen in niedrigen Konzentrationen in den meisten Geweben eine Kontraktion der Arteriolen und Venen aus und führen in hohen Konzentrationen zur Vasokonstriktion aller Gefäße. Zu dieser Gruppe zählen weiterhin das Renin-Angiotensin-System, wobei Renin für die Bildung von Angiotensin I verantwortlich ist, welches wiederum durch das Angiotensin-converting-enzyme (ACE) in das stark vasokonstriktorisch wirksame Angiotensin II umgewandelt wird. Andere vasoaktive Hormone sollen nur erwähnt werden: Atriopeptin; Adiuretin. Die hormonelle Durchblutungsregulation spielt jedoch bei der kurzfristigen Durchblutungsregulation eine untergeordnete Rolle.

5.)*nerval*: Die Durchblutungsregulation erfolgt über adrenerge sympathische konstriktorische und parasympathische cholinerge vasodilatatorische Fasern. Die nervale Konstriktion der kleinen Arterien und Arteriolen führt zu einer Erhöhung des regionalen Strömungswiderstandes und damit zur Abnahme der Durchblutung. Diese Form der Regulation lässt sich an Haut und Skelettmuskulatur am deutlichsten beobachten, spielt jedoch im Koronarsystem, in Lunge und Gehirn, wo bei Aktivierung sympathisch-adrenerger Neurone keine physiologisch relevanten Durchblutungsänderungen nachweisbar sind, keine Rolle.

Eine funktionell bedeutsame parasympathisch-cholinerge Innervation von Gefäßen ist bisher nur an den Genitalorganen, den Koronarien, sowie an den kleinen Piaarterien des Gehirns nachgewiesen. In den Drüsenzellen des Gastrointestinaltraktes kommt es durch parasympathisch-cholinerge Stimulation zu einer Freisetzung der Protease Kallikrein, welche aus Kininogen das vasodilatatorisch wirkende Bradykinin abspaltet.

Die Durchblutung in Gehirn und Retina steht fast ausschließlich unter myogener und metabolischer Kontrolle (Silbernagel und Despopoulos 1988).

Bei der lokalen Regulation des Gefäßtonus spielt das Endothel eine zentrale Rolle. Die vasoaktiven Eigenschaften des Endothels lassen sich grundsätzlich in zwei Kategorien einteilen:

- a.) Modulation der Konzentration im Blut zirkulierender vasoaktiver Substanzen und
- b.) Bildung und Freisetzung vasoaktiver Gewebeshormone (Autakoide)

Die wichtigsten vom Endothel synthetisierten Autakoide sind der Endothelium-derived relaxing factor (EDRF), welcher identisch ist mit Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin, der Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) und das stark vasokonstriktorisch wirkende Endothelin.

Auf den bedeutendsten Vertreter dieser Gruppe, das Stickstoffmonoxid (NO) soll im Folgenden etwas näher eingegangen werden.

Stickstoffmonoxid relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur. Eine Reihe endogener, rezeptorabhängiger Agonisten zum Beispiel Acetylcholin, aber auch pharmakologische Substanzen wirken über die Freisetzung von NO vasodilatierend. Auch die durch Aktivierung parasympathisch-cholinerger Fasern ausgelöste Dilatation kommt in einigen Gefäßregionen, zum Beispiel an den Genitalien auf indirektem Wege, durch Bildung und Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus terminalen Nervenendigungen zustande.

Schon unter Ruhebedingungen kommt es zu einer kontinuierlichen basalen NO-Freisetzung aus dem Endothel und somit der Abschwächung der sympathisch-adrenerg vermittelten Vasokonstriktion. Verschiedene physikalische Einflüsse, beispielsweise ein Abfall des arteriölen O_2 -Partialdruckes können die basale NO-Freisetzung verstärken. Diese NO-vermittelte Vasodilatation lässt sich in großen Arterien genauso nachweisen wie in Arteriolen. Die physiologische Bedeutung liegt bei erhöhtem Durchblutungsbedarf eines Gewebes in der Anpassung der Gefäßreaktion der vorgeschalteten Gefäßabschnitte, die von der metabolisch induzierten Vasodilatation in der Mikrozirkulation nicht oder nur zum Teil erfasst werden.

Eine Vasokonstriktion führt ebenfalls zu einer verstärkten NO-Freisetzung, was bedeutet, dass zum Beispiel myogen oder neurogen induzierte Vasokonstriktionen in den zuführenden Arterien abgeschwächt werden. Wechselwirkungen zwischen Vasokonstriktion und NO-Freisetzung können auch bei der myogenen Antwort beobachtet werden. In verschiedenen Organstromgebieten finden sich bei Hemmung der NO-Freisetzung verstärkte myogene Antworten. Das Ausmaß der Autoregulation in einem Organ wird daher maßgeblich durch die NO-Freisetzung beeinflusst. Eine Hemmung der endothelialen NO-Freisetzung führt über eine Verstärkung der myogenen Reaktivität zu einer inadäquat starken Autoregulation und somit zu einem Verlust der Durchblutungsanpassung an den Bedarf. (Schmidt und Thews 1996).

Alle geschilderten Steuerungsmechanismen verändern den Strömungswiderstand über eine Veränderung des Gefäßradius in den dem Kapillargebiet vorgeschalteten Arteriolen. Die Weite der einzelnen Arteriolen bestimmt die Durchströmung des nachgeschalteten Kapillarnetzes. Die sonst für die Mikrozirkulation typischen Sphinktere sind an Netzhautgefäßen nicht vorhanden.

Physikalisch wird dieser Regulationsmechanismus durch das **Hagen-Poiseuillesche Gesetz** beschrieben,

$$V = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \cdot \Delta P$$

wobei V- die Stromstärke; ΔP - die Druckdifferenz; r- der Radius; η - die Viskosität der Flüssigkeit; l- die Länge des Gefäßes bezeichnen.

Aus dieser Gleichung erklärt sich, dass Änderungen des Gefäßradius eine dominierende Rolle bei der Regulation der Durchblutung im Rahmen lokaler oder übergeordneter Kreislaufänderungen spielen.

2.3. Pharmakologischer Teil

2.3.1. Der Kaffee und seine Bestandteile

Kaffeebohnen sind die Samen von kirschenähnlichen Früchten des Kaffeestrauches. Wichtigste der ungefähr 60 Kaffeestraucharten sind *Coffea arabica* und *Coffea canephora* oder *robusta* (Stöcklin 1996).

Als Getränk wurde Kaffee wahrscheinlich erstmals im 14. Jahrhundert im Hochland von Äthiopien genutzt. Von dort gelangte der Kaffee um die Mitte des 15. Jahrhunderts nach Arabien. Die Araber wandten sich begeistert dem neuen Getränk als Anregungsmittel anstelle des im Koran verbotenen Alkohols zu. Während der Türkenkriege gelangte Kaffee als Siegesbeute nach Europa, wo vielerorts Kaffeehäuser entstanden (Brockhaus 1990).

Seine Beliebtheit verdankt der Kaffee den Inhaltsstoffen:

- a) *Kohlenhydrate*: Ihr Anteil im Kaffee beträgt zwischen 30 und 40%, sie sind damit die mengenmäßig bedeutendste Fraktion. Sie bestehen zumeist aus wasserlöslichen oder –unlöslichen Polysacchariden und zum geringeren Teil aus Zuckern, zum Beispiel Glukose und Saccharose. Die Kohlenhydrate werden mit zunehmendem Röstgrad verändert. Die wasserunlöslichen Polysaccharide, die die Zellwandsubstanzen der Kaffeebohnen bilden, bleiben nach dem Getränkeaufguss als Kaffeersatz zurück.
- b) *Wasser*: Der Wassergehalt im Rohkaffee liegt zwischen 10 und 13% und wird beim Röstvorgang deutlich reduziert. Die gesetzliche Grenze des Wassergehaltes im Röstkaffe liegt bei maximal 5%.

- c) *Fettstoffe*: Der Gehalt an Fettstoffen im Rohkaffee liegt ebenfalls zwischen 10 und 13%, ist jedoch bei den jeweiligen Kaffeearten unterschiedlich. Die Fettstoffe nehmen beim Rösten kaum ab, spielen jedoch wegen ihrer nur geringen Wasserlöslichkeit beim Kaffeeaufguss keine Rolle.
- d) *Säuren*: Der Anteil aller Säuren im Rohkaffee liegt zwischen 4 und 5%, wobei die Chlorogensäure den Hauptanteil bildet.
- e) *Eiweißstoffe*: Im Rohkaffe sind 11% natürlicher Eiweiße enthalten. Beim Röstvorgang werden sie abgebaut oder zusammen mit Kohlenhydraten und Chlorogensäure in Bräunungsprodukte umgewandelt.
- f) *Mineralstoffe*: Der Gehalt an Mineralstoffen im Rohkaffe unterliegt starken Schwankungen und ist von der Kaffeeart und dem Anbaugebiet (Bodenbeschaffenheit und Düngung) abhängig. Den größten Anteil bilden Kalium, Kalzium und Magnesium. Es sind jedoch in Spuren noch sehr viele andere Mineralstoffe nachweisbar.
- g) *Aromastoffe*: Kaffee ist eines der aromareichsten Lebensmittel mit einem Gehalt von 0,1% an flüchtigen Aromastoffen. Diese bilden sich erst beim Röstvorgang und sind im Rohkaffee nicht vorhanden.
- h) *Alkaloide oder Methylxanthine*: Der wichtigste Vertreter der Alkaloide im Kaffee ist das Coffein, welches bereits 1820 vom deutschen Chemiker Runge isoliert wurde (Gleiter und Deckert 1992). Andere Vertreter der Methylxanthine im Kaffee sind das Theophyllin und das Theobromin.
- i) *Unbekannte Stoffe*

2.3.2. Die Wirkungen des Kaffees

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von Genussmitteln auf die Autoregulation der Gefäße untersucht.

So ist zum Beispiel lange bekannt, dass Nikotin an den sogenannten nikotinergen Rezeptoren in vegetativen Ganglien, motorischen Endplatten, Nebennierenmark und zum Teil auch im ZNS wie Acetylcholin anregend wirkt. In hohen Konzentrationen kann Nikotin jedoch auch einen hemmenden Einfluss haben.

Auch zum Genuss von Alkohol weiß man, dass er in geringen Konzentrationen eine Vasokonstriktion und damit einen Blutdruckanstieg zur Folge hat. Ähnlich wie beim Nikotin kommt es auch beim Alkohol in größeren Konzentrationen zum gegenteiligen Effekt: Vasodilatation und Blutdruckabfall, Hyperventilation und Steigerung der Atemfrequenz, Steigerung der Diurese, etc.

Die Wirkungen nach dem Genuss von Kaffee sind größtenteils auf seinen Hauptinhaltsstoff, das Coffein zurückzuführen und sehr komplex.

Unter dem Einfluss von Coffein kommt es zu einer psychomotorischen Stimulation: die Müdigkeit verschwindet, die Lernfähigkeit und der Bewegungsdrang nehmen zu. Wie beim Nikotin oder Alkohol kommt es oberhalb einer Coffeindosis von 200 bis 300 mg zu Dysphorien, motorischer Unruhe, Übelkeit und Erbrechen (Adam und Forth 2001).

Ähnlich wie bei den Gefäßen führt Coffein auch in den Bronchien zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen.

Am Herzen kommt es zu einer Erhöhung der Kontraktionskraft des Herzmuskels (positiv inotroper Effekt), die Reizschwelle wird herabgesetzt und damit die Erregbarkeit gesteigert (positiv bathmotroper Effekt) sowie die Reizleitungsfähigkeit erhöht (positiv dromotroper Effekt).

Einflüsse des Coffeins auf den Lipid-Stoffwechsel sind ebenso beschrieben, wie Sekretionserhöhung in Magen und Gallenblase.

Am Auge selbst kommt es hauptsächlich zu einer Wirkung an den Gefäßen: Herabsetzung des Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße, Erniedrigung des Gefäßwiderstandes (Relaxation) und somit Steigerung der Organdurchblutung mit Auswirkung auf die Blutverteilung.

3. Ziele der Arbeit

In wissenschaftlichen Studien diente bisher die Fundusfotografie zur Darstellung und Vermessung von Netzhautgefässen. Sie gilt heute als Standardverfahren in der Befunddokumentation. Das erste Foto mit einer Darstellung von Netzhautanteilen stammt aus dem Jahre 1887 (Howe 1887).

Eine bessere Darstellung der Gefäße am Augenhintergrund gelang mit der Einführung von Indikatorsubstanzen, die das Gefäßlumen anfärben. So konnten zum Beispiel an verschiedenen Versuchstieren mit Hilfe radioaktiv markierten Phosphors autoregulative Antworten der Netzhautgefäße bei Kaninchen, Katzen und Affen nachgewiesen werden (Friedman et al 1964).

Der wohl heute noch bedeutsamste Indikatorstoff ist das von Bayer entwickelte Fluorescein.

Durchblutungsdarstellungen nach Farbstoffapplikation gehören heute zum Alltag jeder grösseren Augenklinik. Die intravenöse Gabe eines Farbstoffs muss jedoch als ein invasives diagnostisches Verfahren eingestuft werden. Kontraindikationen, beim Fluorescein zum Beispiel allergische Diathese, Asthma bronchiale oder Niereninsuffizienz müssen beachtet und mit einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen bis hin zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen muss gerechnet werden.

Bisherige Untersuchungsmethoden zur Gefäßweitendarstellung erlaubten entweder nur Momentaufnahmen, zum Beispiel Fotografien, oder waren bei der Analyse von Bildsequenzen, zum Beispiel Film oder Video, sehr zeitaufwendig.

Wie schon erwähnt kommt in den Netzhautgefässen des Auges der Gefäßweitenänderung eine entscheidende Rolle bei der Autoregulation zu.

Mit dem in den Jahren 1992-1996 in Jena entwickelten „Retinal Vessel Analyzer“ wurde eine nichtinvasive „online“ Untersuchung retinaler Gefäßdurchmesser möglich. Damit konnte erstmals nebenwirkungsfrei und kontinuierlich eine myogene Gefässantwort (Vasokonstriktion) von Netzhautarteriolen auf Blutdrucksteigerung nachgewiesen werden („Bayliss-Effekt“) (Blum et al 1999).

Bei den ersten mittels Retinal Vessel Analyzer in Jena durchgeführten Messungen des „Bayliss-Effektes“ an menschlichen Netzhautgefässen wurde eine sehr grosse Streuung der Messergebnisse zwischen den Probanden beobachtet.

Dies führte zur Fragestellung der hier vorgelegten Arbeit:

Inwieweit beeinflusst Kaffeetrinken, also die habituelle orale Zufuhr von Coffein durch den Probanden die vorgelegten Messergebnisse?

4. Methodik

Schon vor langer Zeit hatten Menschen ein „Aufleuchten“ der Augen eines im Dunkeln stehenden Tieres, das in eine Lichtquelle blickt beobachtet. Diese Lichtreflexion durch den Augenhintergrund wird beim Augenspiegeln ausgenutzt. Seit der Erfindung des direkten Ophthalmoskops durch Hermann von Helmholtz 1850 ist das Gefäßgebiet der Netzhaut als einziges Areal der menschlichen Mikrozirkulation der direkten Beobachtung zugänglich.

In den Jahren 1992-1996 wurde von einer Forschungsgruppe an der Universitätsaugenklinik Jena ein Gerät entwickelt, mit dem eine nichtinvasive online - Messung von retinalen Gefäßdurchmessern gelang (Vilser et al 1996). Mittels dieses Retinal Vessel Analyzer (RVA) wurde erstmals eine Vasokonstriktion an menschlichen Netzhautgefäßen als Antwort auf eine Blutdruckerhöhung nachgewiesen (Blum et al 1999).

Dieser Effekt wurde im Jahre 1902 von Bayliss erstmals als eine Antwort der glatten Gefäßmuskulatur auf Änderung des Blutdruckes beschrieben (Bayliss 1902). An Muskelgefäßen von Hunden hatte er die Weitstellung der Arteriolen auf Drosselung des Perfusionsdruckes beobachtet. Dieser nach ihm benannte „Bayliss-Effekt“ gilt als ein zentraler Regelmechanismus der myogenen Autoregulation der Durchblutung.

4.1. Gerätetechnik

Mit dem Retinal Vessel Analyzer, fotografisch in Abbildung 6 und schematisch in Abbildung 7 dargestellt, steht erstmals ein Gerät zur Verfügung, das eine Gefäßweitenmessung an der Netzhaut unmittelbar aufzeichnet und keine wesentliche Belastung der Probanden zur Folge hat.



Abbildung 6: Foto RVA

Der Retinal Vessel Analyzer (RVA) der Firma IMEDOS aus Jena stellt mittels einer Funduskamera (FF 450, Carl Zeiss Jena) ein Netzhautbild ein, welches über eine CCD-Kamera auf einem Monitor dargestellt wird. Ein Messfenster variabler Grösse wird via Mausklick auf dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt plziert, wobei der

Durchmesser des zu messenden Gefäßes zwischen 60 und 300 µm liegen soll.

Als Gefäßdurchmesser gilt hierbei der Durchmesser der Erythrozytensäule, der Plasmarandstrom im Gefäß wird nicht berücksichtigt. Aufgrund der absorbierenden Wirkung des Hämoglobins hebt sich in einer Schwarz-Weiß-Aufnahme die Erythrozytensäule in einem Helligkeitsprofil gegen den Augenhintergrund ab.

Das von der CCD-Kamera gelieferte Signal wird digitalisiert und von einer Rechneinheit ausgewertet.

Das örtliche und zeitliche Verhalten des Gefäßdurchmessers im Messfenster wird direkt, „online“, auf einem zweiten Monitor aufgezeichnet und kann vom Untersucher mitverfolgt werden. Maximal 25 Messungen des Gefäßdurchmessers sind pro Sekunde bei optimaler Bildqualität möglich. Die sich ergebende hohe Messwertdichte kann zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen über einen vom Untersucher festgelegten Zeitraum genutzt werden. Durch eine automatische, in die Software des Gerätes integrierte Fehlerüberwachung erreicht das Gerät eine hohe Messgenauigkeit in vivo ohne invasive Maßnahmen des Untersuchers.

Die Systemintegration eines Blutdruck- und Pulsmessgerätes sowie eines EKG-Gerätes ist möglich.

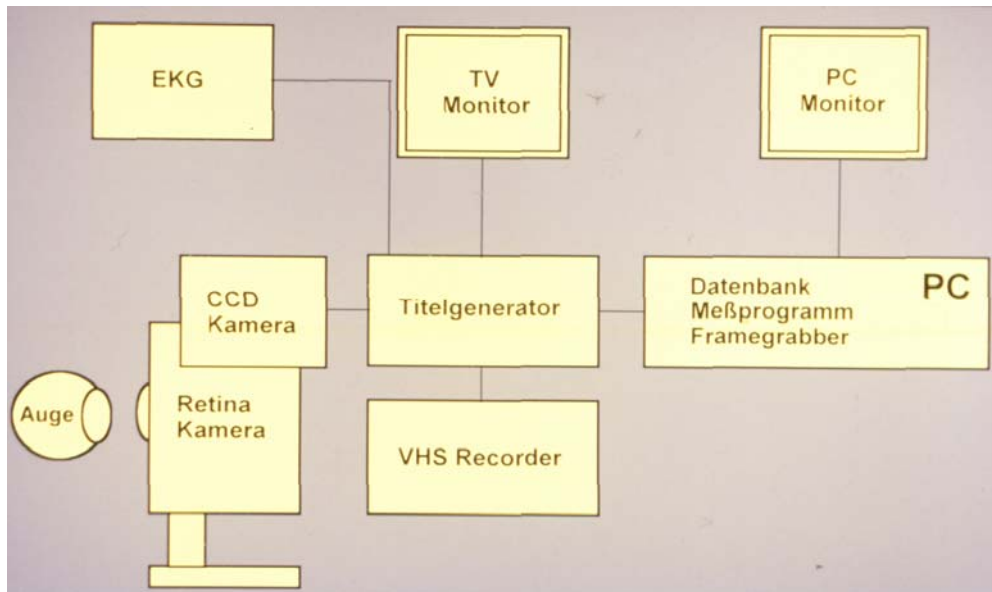


Abbildung 7: Schematischer Aufbau des Retinal Vessel Analyzer

4.2. Versuchsablauf und Probanden

Alle geschilderten Untersuchungen wurden an freiwilligen, gesunden Probanden durchgeführt. Die Gruppe der Probanden bestand aus 8 Frauen und 7 Männern im Alter zwischen 21 und 44 Jahren. Der Mittelwert lag bei 29,6 und der Median bei 27 Jahren.

Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena erteilte vor Untersuchungsbeginn nach Beschreibung der Versuchsabläufe, Probandenaufklärung und Abbruchkriterien gemäß der Deklaration von Helsinki ihre Zustimmung.

Mit allen Probanden wurde vor Versuchsbeginn ein Aufklärungsgespräch geführt. Insbesondere wurden sie auf die Möglichkeit des Versuchsabbruchs und der Rücknahme ihrer Einverständniserklärung hingewiesen.

Bei sämtlichen Probanden wurde zunächst ein vollständiger ophthalmologischer Status erhoben. Er umfasste Visusbestimmung, Messung des Augeninnendruckes und Untersuchung der vorderen Augenabschnitte mittels Spaltlampenmikroskopie sowie der hinteren Augenabschnitte mittels direkter Ophthalmoskopie.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Versuchsabläufen waren arterieller Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Verdacht auf oder diagnostiziertes Glaukom, Diabetes mellitus sowie regelmäßige Medikamenteneinnahme.

Jeder Proband wurde innerhalb einer Stunde zwei identischen Versuchsabläufen, jeweils vor und nach Kaffeegegnuß unterzogen. Der erste Versuchsablauf fand mindestens vier Stunden nach Nahrungsaufnahme statt. Die Probanden durften in diesem Zeitabschnitt nicht geraucht oder Kaffee getrunken haben.

Nach Pupillenerweiterung mittels Tropicamid wurde eine kontinuierliche Messung einer Netzhautarterie über 9 Minuten durchgeführt. Bei allen Probanden erfolgte eine EKG-Ableitung mit Einspeisung der Pulsfrequenz in das Gerät.

Die Messungen an den retinalen Gefäßen erfolgten papillennah, innerhalb der ersten und zweiten Aufgabelung der Arteriole. Das Messfester des Retinal Vessel Analyser hatte eine Größe von 250µm und ist fotografisch in Abbildung 8 dargestellt.

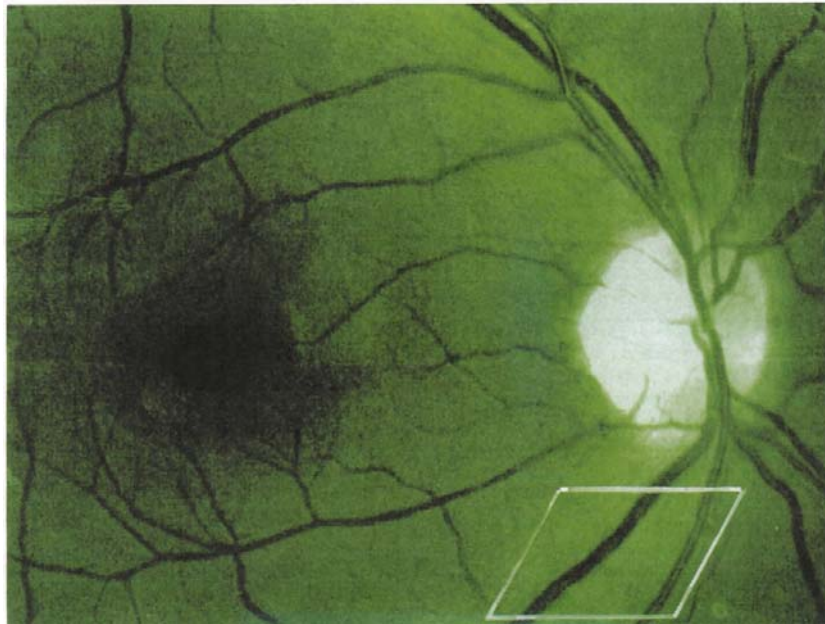


Abbildung 8: Messfenster des Retinal Vessel Analyzer

Während des Versuchsablaufs wurde der Blutdruck minütlich gemessen und der „Mittlere Arterielle Blutdruck“(MAP), der sich wie folgt errechnet bestimmt:

$$\text{MAP} = \text{RR}_{\text{dia}} + 1/3 (\text{RR}_{\text{sys}} - \text{RR}_{\text{dia}}) \text{ mmHg}$$

RR_{dia} entspricht dabei dem diastolischen und RR_{sys} dem systolischen Blutdruck.

Drei Minuten nach Beginn des Versuchsablaufes (Phase I) wurde den Probanden eine 1,5 kg schwere Hantel in die rechte Hand gelegt, welche mit ausgestrecktem Arm gehalten werden und einen Blutdruckanstieg provozieren sollte. Die Belastung wurde für 3 Minuten aufrechterhalten (Phase II) und der folgende Anstieg des Blutdruckes wurde alle 30 Sekunden aufgezeichnet. Anschliessend

wurde erneut ohne körperliche Belastung 3 Minuten gemessen und die Normalisierung des Blutdruckes alle 30 Sekunden registriert (Phase III).

Aus den gemessenen Blutdruckwerten wurden die in den Ergebnissen dargestellten MAP-Werte errechnet. Die in der Phase I gemessenen MAP-Werte wurden gemittelt und als MAP_{bas} definiert. Der höchste in Phase II gemessene MAP-Wert wurde als MAP_{max} bezeichnet. Als MAP_{end} werden die aus Phase III gemittelten Werte benannt.

Die unter Belastung erreichte Blutdruckerhöhung ΔMAP wurde als

$$\Delta MAP = MAP_{max} - MAP_{bas}$$

errechnet.

Die drei Phasen des Versuchsaufbaues gehen ununterbrochen ineinander über und sind schematisch in der folgenden Abbildung dargestellt.

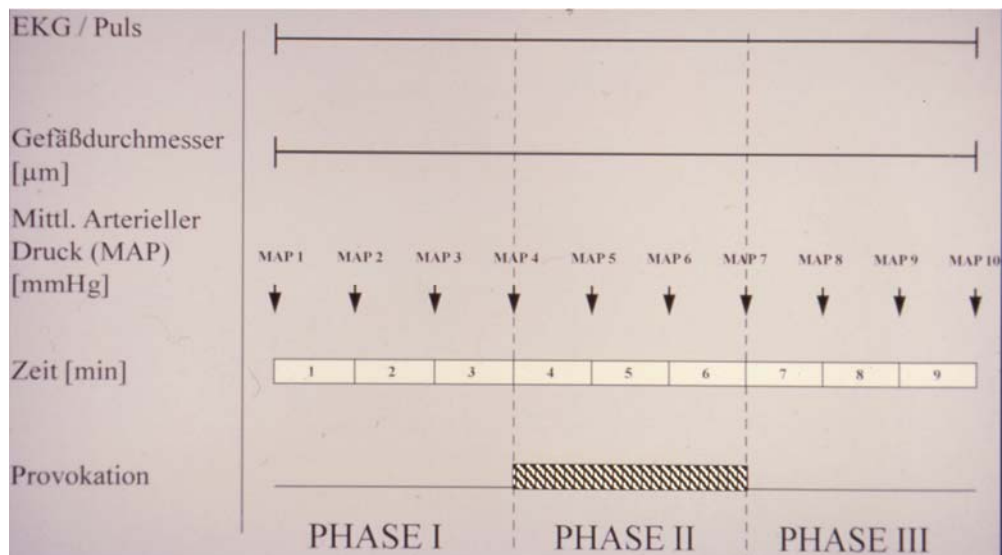


Abbildung 9: Schematischer Versuchsablauf

Die in Phase I gemessenen Gefäßsdurchmesser wurden über den gesamten Zeitraum von 3 Minuten gemittelt. Die Änderung der Gefäßsdurchmesser durch die Blutdruckerhöhung in Phase II wurden in % gegenüber den Werten aus Phase I berechnet. Während in Phase I die gemessenen Gefäßsdurchmesser über den gesamten Zeitraum von 3 Minuten gemittelt wurden, erfolgte die Auswertung in Phase II und III alle 30 Sekunden.

Analog dem Blutdruck wurde auch die Pulsfrequenz in den drei Phasen des Versuchsablaufes minütlich registriert und die Pulsfrequenzänderung ermittelt.

Nach dem ersten Versuchsablauf erhielt jeder Proband eine Tasse (0,3l) frischen Bohnenkaffees einer handelsüblichen Kaffeesorte. Nach pharmakologischen Angaben entspricht dies etwa einer oral zugeführten Coffeinmenge von 200mg.

Präzise Angaben zum Coffeingehalt sind mit dieser Methode nicht möglich.

Jeder Proband wurde nach 30 Minuten einem zweiten, identischen Versuchsaufbau unterzogen. Während der 30 minütigen Resorptionszeit durfte nicht geraucht, gegessen oder getrunken werden.

4.3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Anleitung des Institutes für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Um signifikante Veränderungen zwischen den beiden Versuchsaufbauten und den Messergebnissen der jeweiligen Phasen I bis III nachzuweisen, wurde der Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte, voneinander abhängige Variablen eingesetzt. Dieser Test kommt vor allem bei kleinen Stichproben zur Anwendung, ist unempfindlich gegenüber Ausreißern und hat geringere Anforderungen an die Datenqualität. Das Signifikanzniveau für unsere Berechnungen lag bei 5%.

5. Ergebnisse

Bei insgesamt 15 freiwilligen, gesunden Probanden konnten beide geschilderten Versuchsabläufe durchgeführt werden. Die Gruppe bestand aus 8 weiblichen und 7 männlichen Probanden. Das Alter lag zwischen 21 und 44 Jahren, durchschnittlich bei 29,6 ($\pm 6,6$) und der Median bei 27 Jahren. Die Probanden gaben auf Befragung in der Mehrheit einen regelmäßigen Kaffeegenuss von 2 bis 4 Tassen täglich an. Zwei Probanden tranken mehr als 4 Tassen Kaffee pro Tag, zwei weitere Probanden tranken nur sehr selten Kaffee. Der genaue Coffeingehalt ließ sich aufgrund unterschiedlicher Gewohnheiten und Tassengrößen nicht bestimmen. Ein Patient war starker Raucher. Bei der Voruntersuchung zeigte keiner der Probanden pathologische Auffälligkeiten, alle waren subjektiv beschwerdefrei. Es gab keine Versuchsabbrüche oder Zwischenfälle.

Über die gesamten 9 Minuten eines Versuchsablaufes wurde eine kontinuierliche on-line Messung der Gefäßweite einer retinalen Arterie 1-2 Papillendurchmesser von der Papille entfernt durchgeführt.

Neben der Gefäßweite wurden systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Pulsfrequenz regelmäßig gemessen.

Die gewonnen Werte beider Messdurchgänge wurden miteinander verglichen und dienten als Grundlage für weitere Berechnungen und statistische Erhebungen.

Die einzelnen Messwerte sind in Tabellenform zusammengefasst und wurden in die jeweiligen Kapitel integriert.

5.1. Das Verhalten der Pulsfrequenz

5.1.1. Die Pulsfrequenz im ersten Messdurchgang (vor Coffeingenuss)

In der Ruhephase I vor Coffeingenuss lagen die Pulsfrequenzen zwischen 61 und 89 S/min, im Mittel bei 74,8 ($\pm 9,0$) S/min.

Unter Belastung in Phase II war ein Anstieg der Pulsfrequenzen auf Werte zwischen 74 und 106 S/min, im Mittel 88,1 ($\pm 9,0$) S/min zu messen.

Die Änderung der Pulsfrequenz der Phase II gegenüber Phase I betrug im Mittel 13,3 ($\pm 5,2$) S/min.

Während der Erholung in Phase III kehrten die Pulsfrequenzen auf Werte zwischen 69 und 96 S/min, im Mittel 78,3 ($\pm 8,2$) S/min zurück.

5.1.2. Die Pulsfrequenz im zweiten Messdurchgang (nach Coffeingenuss)

In Phase I nach Coffeingenuss lagen die Pulsfrequenzen zwischen 60 und 85 S/min, im Mittel bei 72,9 ($\pm 7,1$) S/min.

Auch nach Coffeingenuss stiegen die Pulsfrequenzen in Phase II auf Werte zwischen 73 und 95 S/min an, im Mittel auf 85,1 ($\pm 6,0$) S/min.

Die Änderung in Phase II gegenüber Phase I betrug nach Coffeingenuss im Mittel 12,2 ($\pm 3,8$) S/min.

In der Phase III kehrten die Pulsfrequenzen auf Werte zwischen 61 und 85 S/min, im Mittel 74,7 ($\pm 7,3$) S/min zurück.

Tabelle 1:
Verhalten der Pulsfrequenz
Messdurchlauf vor Coffein

Nr.	Meßdurch- lauf-Nr.	Pulsfrequenz Phase I [S/min]	Pulsfrequenz Phase II [S/min]	Δ Pulsfrequenz [%]	Pulsfrequenz Phase III [S/min]
1	1	71	86	21	80
2	1	77	88	14	78
3	1	73	94	29	71
4	1	89	101	13	93
5	1	80	82	2	79
6	1	61	84	38	71
7	1	71	81	14	70
8	1	68	83	22	73
9	1	61	74	21	71
10	1	79	87	10	81
11	1	67	81	21	69
12	1	80	94	18	80
13	1	88	100	14	86
14	1	87	106	22	96
15	1	70	81	16	76

Tabelle 2 :
Verhalten der Pulsfrequenz
Messdurchlauf nach Coffein

Nr.	Meßdurch- lauf-Nr.	Pulsfrequenz Phase I [S/min]	Pulsfrequenz Phase II [S/min]	Δ Pulsfrequenz [%]	Pulsfrequenz Phase III [S/min]
1	2	68	84	24	69
2	2	78	82	5	77
3	2	74	86	16	73
4	2	78	95	22	81
5	2	72	85	18	75
6	2	61	76	25	62
7	2	75	88	17	71
8	2	71	87	23	78
9	2	60	73	22	61
10	2	77	89	16	84
11	2	66	83	26	68
12	2	71	81	14	77
13	2	85	93	9	85
14	2	83	92	11	79
15	2	75	83	11	80

5.1.3. Vergleich der Pulsfrequenzen im ersten und zweiten Messdurchgang (vor und nach Coffeingenuss)

In Phase I des ersten Messdurchganges lagen die Pulsfrequenzen im Mittel bei 74,8 ($\pm 9,0$) S/min, im zweiten Messdurchgang bei 72,9 ($\pm 7,1$) S/min. Die Änderung im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug im Mittel $-1,9$ ($\pm 4,7$) S/min.

In Phase I des zweiten Messdurchganges waren die Pulsfrequenzen bei neun Probanden niedriger und bei fünf Probanden höher als in Phase I des ersten Messdurchganges. Bei einem Proband waren die Pulsfrequenzen vor und nach Coffeingenuss gleich.

Unter Provokation in Phase II lagen die Pulsfrequenzen vor Coffeingenuss im Mittel bei 88,1 ($\pm 9,0$) S/min, nach Coffeingenuss bei 85,1 ($\pm 6,0$) S/min. Die Änderung im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug im Mittel $-3,0$ ($\pm 6,4$) S/min.

In Phase II des zweiten Messdurchganges waren im Vergleich zu Phase II des ersten Messdurchganges die Pulsfrequenzen bei neun Probanden niedriger und bei sechs Probanden höher.

Während der Erholung in Phase III lagen die Pulsfrequenzen vor Coffeingenuss im Mittel bei 78,3 ($\pm 8,2$) S/min, nach Coffeingenuss bei 74,7 ($\pm 7,3$) S/min. Die Änderung im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug im Mittel $-3,6$ ($\pm 6,7$) S/min.

Im Vergleich der Phasen III waren die Pulsfrequenzen im zweiten Messdurchgang bei zehn Probanden niedriger und bei fünf Probanden höher als im ersten Messdurchgang.

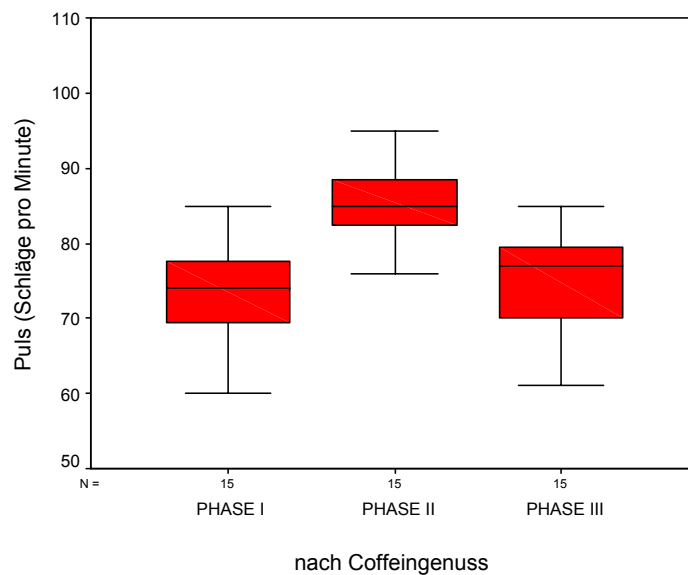
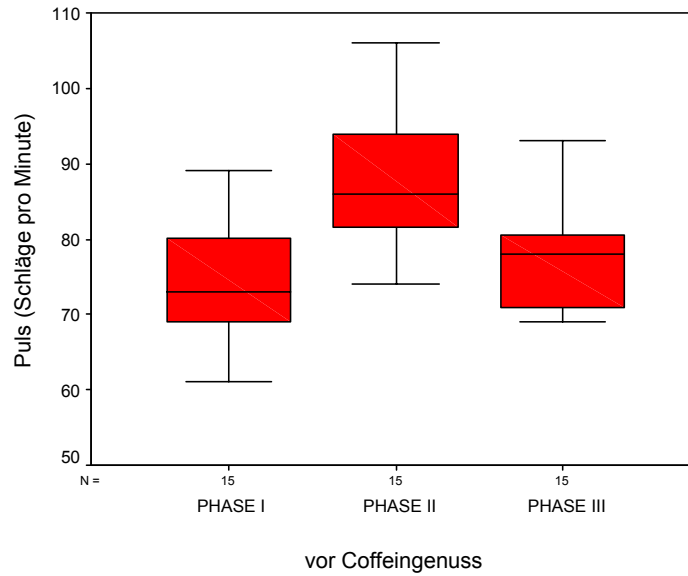


Abbildung 10 und 11: Pulswerte der Phasen I, II, III vor und nach Coffeingenuss

Die Änderung der Pulsfrequenzen im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang war in keiner der drei Phasen signifikant.

Auch der Änderung der Pulsfrequenzen unter Belastung war im zweiten Messdurchgang nicht signifikant unterschiedlich zum ersten Messdurchgang ($p=0,49$).

5.2. Das Verhalten des Blutdruckes

5.2.1. Der systolische Blutdruck im ersten Messdurchgang (vor Coffeingenuss)

Die Werte des systolischen Blutdruckes lagen in Phase I zwischen 98 und 134 mmHg, im Mittel bei 119,1 ($\pm 11,3$) mmHg.

Unter Belastung in Phase II kam es zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes auf Werte zwischen 117 und 153 mmHg, das Mittel lag bei 134,7 ($\pm 11,9$) mmHg.

Die Änderung des systolischen Blutdruckes der Phase II gegenüber Phase I lag im Mittel bei 15,6 ($\pm 5,6$).

Während der Erholung in Phase III kam es zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes auf Werte zwischen 99 und 140 mmHg, wobei der Mittelwert bei 123,3 ($\pm 13,5$) mmHg lag.

Die Werte des systolischen Blutdruckes der Phase III kehrten somit wieder auf die Ausgangswerte aus Phase I zurück.

5.2.2 Der systolische Blutdruck im zweiten Messdurchgang (nach Coffeingenuss)

In Phase I wurden systolische Blutdruckwerte zwischen 96 und 138 mmHg, im Mittel 121,2 ($\pm 11,7$) mmHg gemessen.

Unter der Provokation in Phase II lagen die Werte des systolischen Blutdruckes zwischen 115 und 151 mmHg, im Mittel bei 133,7 ($\pm 11,1$) mmHg.

Die Änderung des systolischen Blutdruckes der Phase II gegenüber Phase I betrug im Mittel 12,5 ($\pm 5,7$) mmHg.

Während der Erholung in Phase III sank der systolische Blutdruck auf Werte zwischen 101 und 143 mmHg, im Mittel 124,8 ($\pm 14,0$) mmHg.

Die Werte der Phase III kehrten somit wieder auf die Ausgangswerte aus Phase I zurück.

Tabelle 3:
Verhalten des systolischen Blutdruckes
Messdurchlauf vor Coffeingenuss

Nr.	Syst. RR Phase I [mmHg]	Syst. RR Phase II [mmHg]	Δ Syst. RR [%]	Syst. RR Phase III [mmHg]
1	128	151	18	134
2	134	149	11	140
3	122	137	12	123
4	104	117	12	99
5	98	118	20	109
6	112	127	13	120
7	118	131	11	106
8	131	153	17	137
9	126	137	9	129
10	134	139	4	136
11	118	136	15	123
12	124	139	12	136
13	111	117	5	112
14	123	144	17	137
15	104	126	21	109

Tabelle 4:
Verhalten des systolischen Blutdruckes
Messdurchlauf nach Coffein

Nr.	Syst. RR Phase I [mmHg]	Syst. RR Phase II [mmHg]	Δ Syst. RR [%]	Syst. RR Phase III [mmHg]
1	126	141	12	128
2	138	150	9	143
3	126	132	5	130
4	103	115	12	101
5	96	119	24	102
6	121	129	7	113
7	117	129	10	118
8	131	151	15	140
9	130	144	11	140
10	126	134	6	126
11	124	139	12	137
12	130	140	8	130
13	108	116	7	105
14	130	133	2	134
15	112	133	19	125

5.2.3 Vergleich des systolischen Blutdruckes im ersten und zweiten Messdurchgang (vor und nach Coffeingenuss)

Der systolische Blutdruck in Phase I lag vor Coffeingenuss im Mittel bei 119,1 ($\pm 11,3$) mmHg, nach Coffeingenuss bei 121,2 ($\pm 11,7$) mmHg. Die Änderung im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug im Mittel 2,1 ($\pm 4,9$) mmHg.

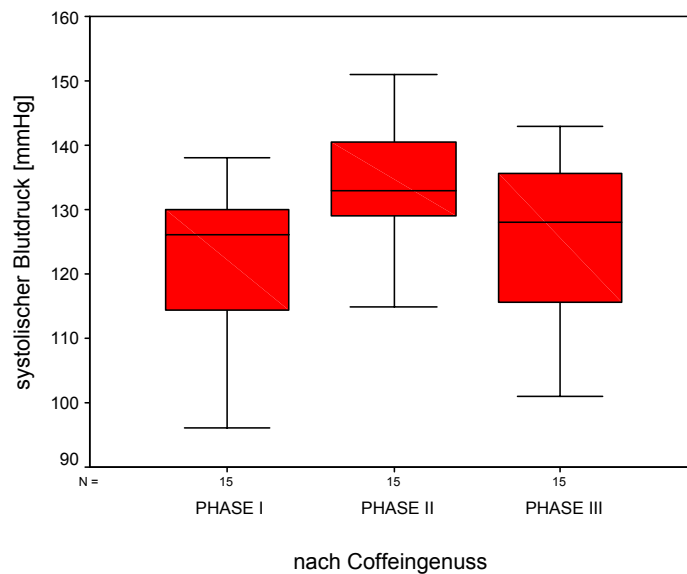
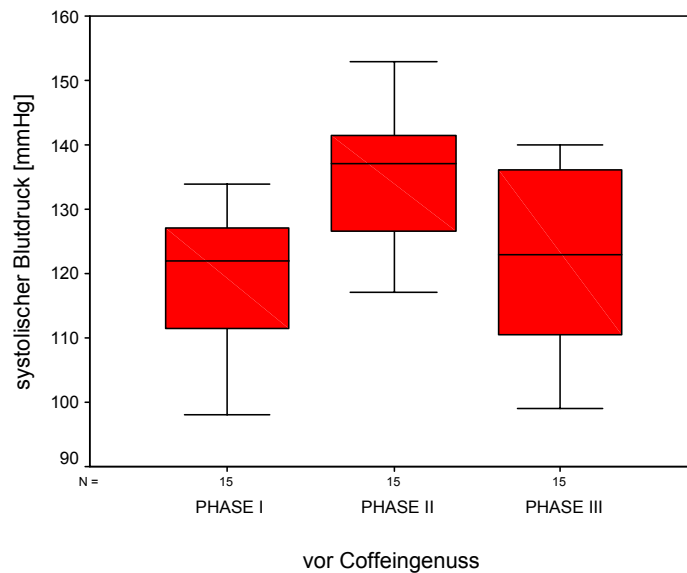
Es wurden in Phase I bei einem Proband in beiden Versuchsabläufen der gleiche systolische Blutdruck, bei sechs Probanden im zweiten Messdurchgang ein verminderter und bei acht Probanden ein erhöhter systolischer Blutdruck gegenüber dem ersten Messdurchgang beobachtet.

Die systolischen Blutdruckwerte unter Provokation in Phase II lagen vor Coffeingenuss im Mittel bei 134,7 ($\pm 11,9$) mmHg, nach Coffeingenuss bei 133,7 ($\pm 11,0$) mmHg. Die Änderung im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug $-1,1$ ($\pm 5,2$) mmHg.

In Phase II konnte bei acht Probanden im zweiten Messdurchgang ein erniedrigter und bei sieben Probanden ein erhöhter systolischer Blutdruck gegenüber dem ersten Messdurchgang beobachtet werden.

Während der Erholung in Phase III lagen die systolischen Blutdruckwerte vor Coffeingenuss im Mittel bei 123,3 ($\pm 13,5$) mmHg, nach Coffeingenuss bei 124,8 ($\pm 14,0$) mmHg. Die Änderung im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug 1,5 ($\pm 8,8$) mmHg.

In Phase III konnte bei sieben Probanden im zweiten Messdurchgang ein erniedrigter und bei acht Probanden ein erhöhter systolischer Blutdruck gegenüber dem ersten Messdurchgang dokumentiert werden.



Abbildungen 12 und 13: systolischer RR der Phasen I,II,III vor und nach Coffeingenuss

Die Änderung des systolischen Blutdruckes im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang war in keiner der drei Phasen signifikant.

Auch die Änderung des systolischen Blutdruckes in Phase II gegenüber Phase I war im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang nicht signifikant ($p=0,07$).

5.2.4. Der diastolische Blutdruck im ersten Messdurchgang (vor Coffeingenuss)

In der Phase I vor Coffeingenuss lagen die Werte des diastolischen Blutdruckes zwischen 61 und 89 mmHg, im Mittel bei 74,7 ($\pm 8,0$) mmHg.

Während der Provokation in Phase II stiegen die diastolischen Blutdruckwerte auf 74 bis 102 mmHg, der Mittelwert lag bei 88,5 ($\pm 10,1$) mmHg.

Die Änderung des diastolischen Blutdruckes der Phase II gegenüber Phase I betrug 13,8 ($\pm 5,2$) mm Hg.

In der Erholungsphase III kehrten die diastolischen Blutdruckwerte auf 58 bis 90 mmHg, im Mittel 74,5 ($\pm 9,5$) mmHg zurück, was den Ausgangswerten der Phase I entspricht.

5.2.5 Der diastolische Blutdruck im zweiten Messdurchgang (nach Coffeingenuss)

In Phase I nach Coffeingenuss lagen die diastolischen Blutdruckwerte zwischen 61 und 94 mmHg, im Mittel bei 76,5 ($\pm 8,0$) mmHg.

Während der Provokation in Phase II stieg der diastolische Blutdruck auf Werte zwischen 75 und 104 mmHg, Mittelwert 88,5 ($\pm 10,0$) mmHg.

Die Änderung des diastolischen Blutdruckes der Phase II gegenüber Phase I betrug im Mittel 12,0 ($\pm 5,3$) mmHg.

In der Erholungsphase III lagen die diastolischen Blutdruckwerte zwischen 64 und 95 mmHg, Mittelwert 76,9 ($\pm 8,5$) mmHg.

Die diastolischen Blutdruckwerte kehrten somit in Phase III wieder auf die Ausgangswerte aus Phase I zurück.

Tabelle 5:
Verhalten des diastolischen Blutdruckes
Messdurchlauf vor Coffeingenuss

Nr.	Diast. RR Phase I [mmHg]	Diast. RR Phase II [mmHg]	Δ Diast. RR [%]	Diast. RR Phase III [mmHg]
1	72	90	25	72
2	89	102	15	90
3	71	87	23	69
4	61	70	15	58
5	65	74	14	71
6	72	86	19	75
7	78	84	8	64
8	83	99	19	84
9	75	93	24	78
10	78	84	8	78
11	63	83	32	59
12	80	102	28	82
13	78	96	23	79
14	85	100	18	87
15	71	78	10	71

Tabelle 6:
Verhalten des diastolischen Blutdruckes
Messdurchlauf nach Coffein

Nr.	Diast. RR Phase I [mmHg]	Diast. RR Phase II [mmHg]	Δ Diast. RR [%]	Diast. RR Phase III [mmHg]
1	74	83	12	70
2	94	104	11	95
3	75	79	5	75
4	61	76	25	64
5	69	75	9	64
6	77	80	4	71
7	78	93	19	79
8	84	99	18	83
9	81	94	16	80
10	74	85	15	78
11	71	91	28	72
12	80	102	28	78
13	72	83	15	80
14	87	102	17	90
15	71	82	15	74

5.2.6 Vergleich des diastolischen Blutdruckes im ersten und zweiten Messdurchgang (vor und nach Coffeingenuss)

In der Phase I vor Coffeingenuss betrug der Mittelwert des diastolischen Blutdruckes 74,7 ($\pm 8,0$) mmHg, nach Coffeingenuss 76,5 ($\pm 8,0$) mmHg. Die Änderung im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug 1,8 ($\pm 3,7$) mmHg.

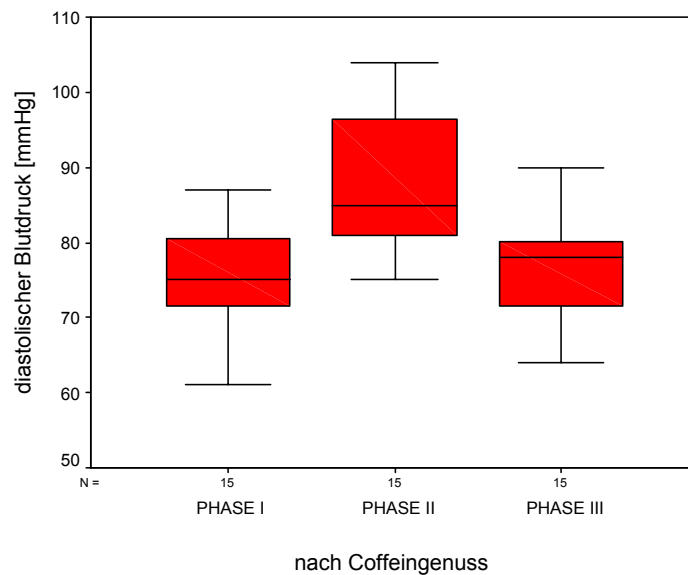
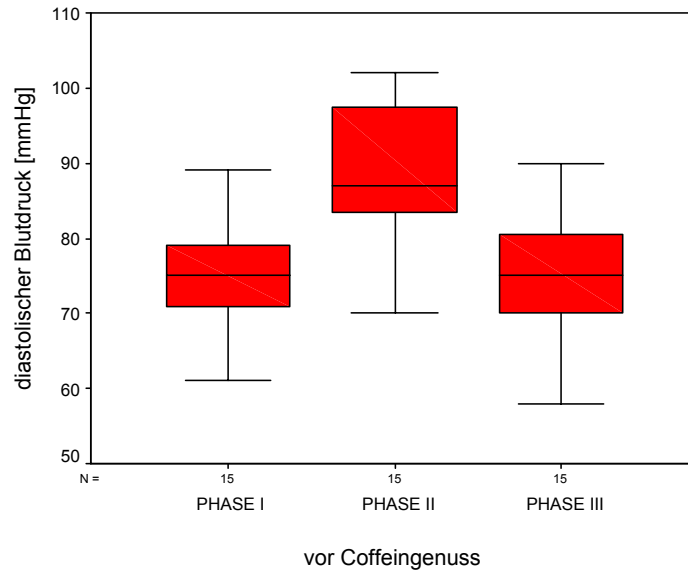
In Phase I konnte bei vier Probanden in beiden Messdurchläufen ein gleicher diastolischer Blutdruck, bei zwei Patienten im zweiten Messdurchgang ein erniedrigter und bei neun Patienten ein erhöhter diastolischer Blutdruck gegenüber dem ersten Versuchsaufbau beobachtet werden.

Unter Provokation in Phase II stieg der diastolische Blutdruck vor Coffeingenuss im Mittel auf 88,5 ($\pm 10,1$) mmHg, nach Coffeingenuss ebenso auf 88,5 ($\pm 10,0$) mmHg.

Zwei Probanden zeigten in Phase II in beiden Messdurchgängen den gleichen diastolischen Blutdruck, vier Probanden zeigten im zweiten Messdurchgang einen erniedrigten und neun Probanden erhöhten diastolischen Blutdruck gegenüber dem ersten Versuchsdurchgang.

Während der Erholungsphase III lag der Mittelwert des diastolischen Blutdruckes vor Coffeingenuss bei 74,5 ($\pm 9,9$) mmHg, nach Coffeingenuss bei 76,9 ($\pm 8,5$) mmHg.

In Phase III hat ein Patient in beiden Messdurchgängen den gleichen diastolischen Blutdruck, fünf Probanden hatten im zweiten Messdurchgang einen erniedrigten und neun Probanden einen erhöhten diastolischen Blutdruck gegenüber dem ersten Messdurchgang.



Abbildungen 14 und 15: diastolischer RR der Phasen I, II, III vor und nach Coffeingenuss

Die Änderung des diastolischen Blutdruckes im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang war in keiner der drei Phasen signifikant.

Auch die Änderung des diastolischen Blutdruckes der Phase II gegenüber Phase I war im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang nicht signifikant ($p=0,32$).

5.3. Verhalten des MAP

5.3.1. Der MAP im ersten Messdurchgang (vor Coffeingenuss)

Die aus systolischem und diastolischem Blutdruck errechneten MAP-Werte zu Beginn des ersten Versuchsablaufs lagen zwischen 75 und 104 mmHg, im Mittel bei 89,5 ($\pm 8,4$) mmHg.

In Phase II wurde gegenüber diesem Ausgangswert bei allen Probanden ein Anstieg des MAP auf Werte zwischen 86 und 118 mmHg, im Mittel 103,9 ($\pm 9,8$) mmHg errechnet.

Die Änderung des MAP der Phase II gegenüber Phase I betrug im Mittel 14,4 ($\pm 4,2$) mmHg.

In Phase III lagen die MAP-Werte zwischen 72 und 107 mmHg, im Mittel bei 90,8 ($\pm 10,1$) mmHg. Sie kehrten somit in Phase III wieder auf den Ausgangswert aus Phase I zurück.

5.3.2. Der MAP im zweiten Messdurchgang (nach Coffeingenuss)

In Phase I des zweiten Versuchsablaufes wurden MAP-Werte im Bereich von 75 bis 109 mmHg, im Mittel 91,4 ($\pm 8,8$) mmHg ermittelt.

Erneut war bei allen Probanden unter Provokation in Phase II ein MAP-Anstieg auf Werte zwischen 89 und 119 mmHg, im Mittel 103,6 ($\pm 9,6$) mmHg zu dokumentieren.

Die Änderung des MAP in Phase II gegenüber Phase I betrug im Mittel 12,2 ($\pm 4,1$) mmHg.

In Phase III des zweiten Versuchsablaufes kehrten die MAP-Werte auf 76 bis 111 mmHg, im Mittel 92,8 ($\pm 9,4$) mmHg zurück, wobei auch hier die Ausgangswerte aus Phase I erreicht wurden.

5.3.3. Vergleich des MAP im ersten und zweiten Messdurchgang (vor und nach Coffeingenuss)

In der Phase I vor Coffeingenuss lag der MAP im Mittel bei 89,5 ($\pm 8,4$) mmHg, nach Coffeingenuss bei 91,4 ($\pm 8,8$) mmHg. Die Änderung im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug im Mittel 1,9 ($\pm 3,7$) mmHg.

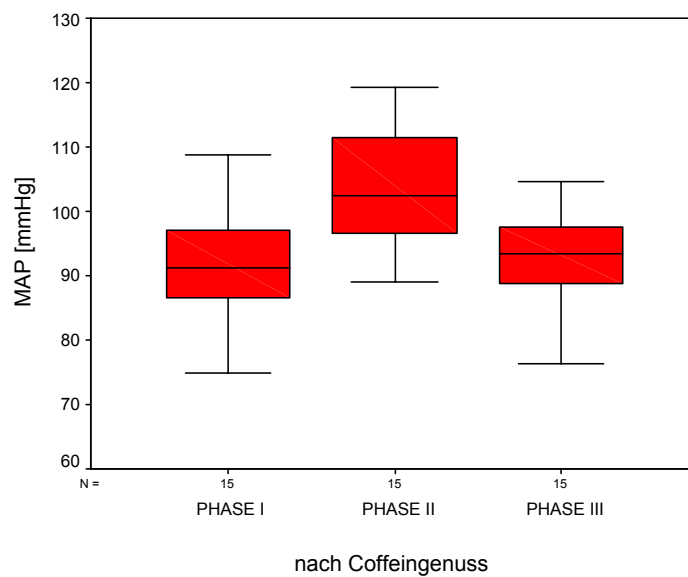
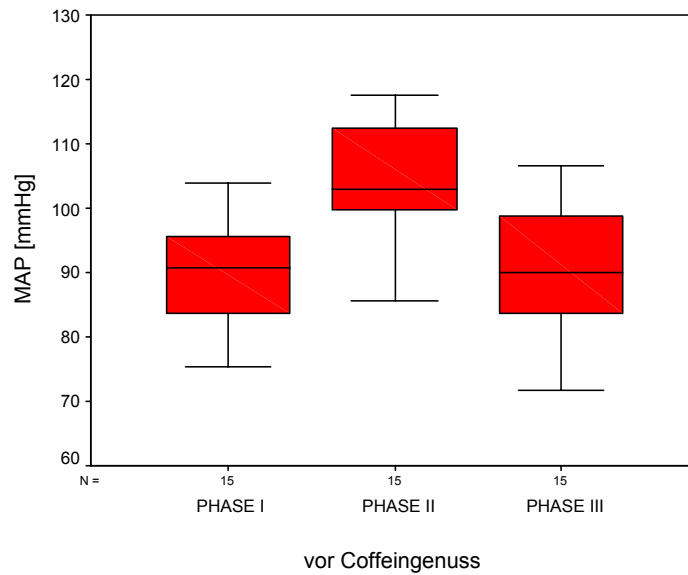
Im Vergleich mit dem ersten Messdurchgang war der MAP in Phase I im zweiten Messdurchgang bei vier Probanden erniedrigt und bei elf Probanden erhöht.

Für Phase II unter Provokation wurde vor Coffeingenuss ein MAP im Mittel bei 103,9 ($\pm 9,8$) mmHg und nach Coffeingenuss bei 103,6 ($\pm 9,6$) mmHg errechnet. Die Änderung des MAP im zweiten Messdurchgang gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug im Mittel -0,4 ($\pm 4,8$) mmHg.

In Phase II war der MAP bei sieben Probanden im zweiten Messdurchgang niedriger im Vergleich zum ersten Messdurchgang, bei acht Probanden höher.

Während der Erholung in Phase III lag der MAP vor Coffeingenuss im Mittel bei 90,8 ($\pm 10,1$) mmHg und nach Coffeingenuss bei 92,8 ($\pm 9,4$) mmHg. Die Änderung im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang betrug 2,1 ($\pm 6,5$) mmHg.

In Phase III war der MAP bei sechs Probanden im zweiten Messdurchgang niedriger und bei neun Probanden höher als im ersten Messdurchgang.



Abbildungen 16 und 17: MAP der Phasen I, II, II vor und nach Coffeingenuss

Die Änderung des MAP im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang war in keiner der drei Phasen signifikant.

Auch der Anstieg des MAP unter Provokation in Phase II gegenüber Phase I war im zweiten Messdurchgang im Vergleich zum ersten Messdurchgang nicht signifikant ($p=0,16$).

5.4. Verhalten der Gefäßweite

5.4.1. Die Gefäßweite im ersten Messdurchgang (vor Coffeingenuss)

Bei der Auswertung der gemessenen Gefäßweiten wurde sich ausschließlich auf die Änderung unter Provokation in Phase II gegenüber Phase I konzentriert. Die Gefäßweiten in Phase III wurden vernachlässigt.

Vor Coffeingenuss lagen die Gefäßweiten in der Ruhephase I zwischen 90 und 152 μm , im Mittel bei 119,5 ($\pm 17,2$) μm .

Unter Provokation in Phase II kam es zu einer Verringerung der Gefäßweite auf Werte zwischen 86 und 138 μm , im Mittel 111,2 ($\pm 14,6$) μm .

Die Änderung der Gefäßweite in Phase II gegenüber Phase I betrug im Mittel $-8,3$ ($\pm 4,0$) μm .

5.4.2. Die Gefäßweite im zweiten Messdurchgang (nach Coffeingenuss)

In Phase I nach Coffeingenuss lagen die Gefäßweiten zwischen 99 und 151 μm , im Mittel bei 115,9 ($\pm 14,2$) μm .

Unter der Provokation in Phase II kam es auch nach Coffeingenuss erneut zu einer Verminderung der Gefäßweite auf Werte zwischen 94 und 144 μm , im Mittel 105,7 ($\pm 19,4$) μm .

Die Änderung der Gefäßweiten in Phase II gegenüber Phase I betrug nach Coffeingenuss im Mittel $-10,1$ ($\pm 27,3$) μm .

Tabelle 7 :

Änderung der Gefäßweite

Messdurchlauf vor Coffein

Nr.	Alter	Geschlecht	Gefäßweite Phase I [μm]	Gefäßweite Phase II [μm]	Δ Gefäßweite [%]
1	25	M	138	132	-4,4
2	38	M	90	86	-4,4
3	25	W	142	124	-12,7
4	37	W	152	138	-9,2
5	44	W	123	113	-8,1
6	25	W	118	112	-5,1
7	28	W	116	105	-9,5
8	38	W	126	118	-6,3
9	28	M	105	97	-7,6
10	32	M	117	113	-3,4
11	27	M	109	103	-5,5
12	25	M	113	106	-6,2
13	25	W	102	99	-2,9
14	26	M	103	95	-7,8
15	21	W	138	127	-8,0

Tabelle 8:
 Änderung der Gefäßweite
 Messdurchlauf nach Coffein

Nr.	Alter	Geschlecht	Gefäßweite Phase I [µm]	Gefäßweite Phase II [µm]	ΔGefäßweite [%]
1	25	M	129	123	-4,7
2	38	M	112	116	+3,6
3	25	W	113	103	-8,8
4	37	W	151	144	-4,6
5	44	W	115	111	-3,5
6	25	W	128	121	-5,5
7	28	W	106	105	-0,9
8	38	W	116	112	-3,4
9	28	M	100	97	-3,0
10	32	M	121	110	-9,1
11	27	M	99	108	+9,1
12	25	M	110	109	-0,9
13	25	W	100	94	-6,0
14	26	M	107	105	-1,9
15	21	W	131	128	-2,3

5.4.3. Vergleich der Gefäßweiten im ersten und zweiten Messdurchgang (vor und nach Coffeingenuss)

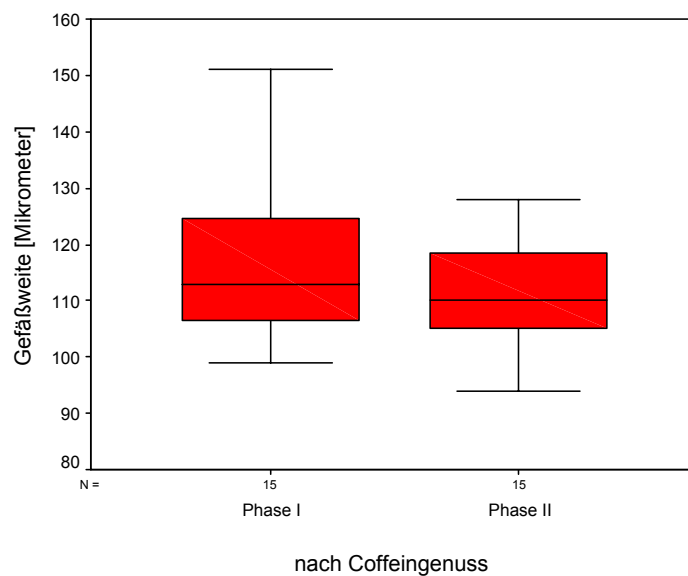
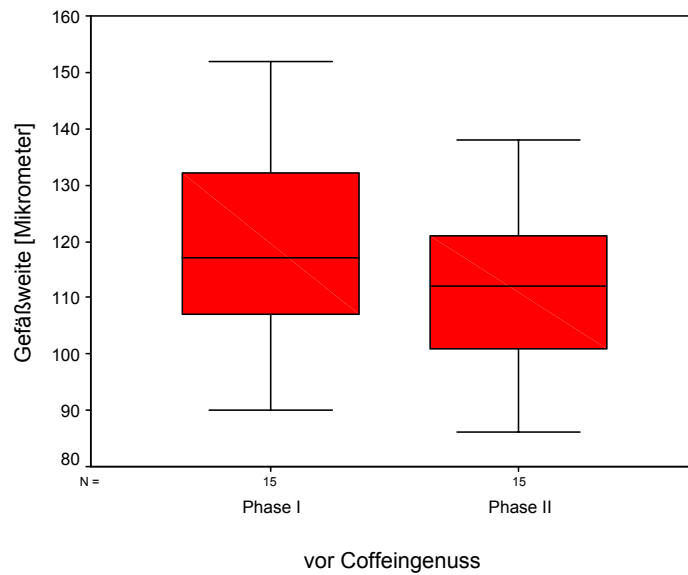
In der Phase I betrug die Gefäßweite vor Coffeingenuss im Mittel 119,5 ($\pm 17,2$) μm , nach Coffeingenuss 115,9 ($\pm 14,2$) μm .

Diese Änderung der Gefäßweite der Phase I im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang entsprach im Mittel $-3,6$ ($\pm 11,3$) μm .

In Phase I des zweiten Messdurchganges war die Gefäßweite bei elf Probanden niedriger und bei vier Probanden höher als in Phase I des ersten Messdurchganges.

Die Gefäßweite in Phase II lag vor Coffeingenuss im Mittel bei 111,2 ($\pm 14,6$) μm , nach Coffeingenuss bei 105,7 ($\pm 19,4$) μm . Diese Änderung der Gefäßweite im zweiten gegenüber dem ersten Messdurchgang entsprach im Mittel $-5,5$ ($\pm 26,9$) μm .

In Phase II des zweiten Messdurchganges konnten bei sieben Probanden niedrigere, bei sechs Probanden höhere Gefäßweiten als in Phase II des ersten Messdurchganges beobachtet werden. Bei zwei Probanden waren die Gefäßweiten in Phase II jeweils in beiden Messdurchgängen gleich.



Abbildungen 18 und 19: Gefäßweite der Phasen I und II vor und nach Coffeingenuss

Die Änderung der Gefäßweiten im zweiten im Vergleich zum ersten Messdurchgang war in beiden Phasen nicht signifikant.

Auch die Änderung der Gefäßweite in Phase II gegenüber Phase I war im zweiten, verglichen mit dem ersten Messdurchgang nicht signifikant ($p=0,09$).

5.5. Δ MAP und Verhalten der Arteriole

Die unter Belastung in Phase II erreichten Blutdruckerhöhungen (Δ MAP) lagen im ersten Messdurchgang zwischen 7 und 21 mmHg, im Mittel bei 15,0 ($\pm 4,0$) mmHg. Diese Δ MAP wurde von allen Probanden mit einer Vasokonstriktion der retinalen Arteriole zwischen -13,2 und -2,6 %, im Mittel -6,7 ($\pm 2,7$) % beantwortet.

Im zweiten Messdurchgang wurden in Phase II Δ MAP-Werte zwischen 6 und 19 mmHg, im Mittel 12,6 ($\pm 3,4$) mmHg gemessen. Diese Blutdruckänderungen führten wiederum zu einer Vasokonstriktion zwischen -8,6 und 0 %, im Mittel -3,4 ($\pm 2,8$) %.

Im zweiten Messdurchgang fielen die Δ MAP-Werte bei neun Probanden niedriger und bei drei Probanden höher als im ersten Messdurchgang aus. Bei drei Probanden waren die Δ MAP-Werte in beiden Messdurchgängen gleich.

Die aus dem Blutdruckanstieg resultierende Vasokonstriktion fiel im zweiten Messdurchgang nach Coffeingenuss bei drei Probanden höher und bei zwölf Probanden niedriger aus als im ersten Messdurchgang.

Tabelle 9:

Änderung des MAP und Vasokonstriktion

Messdurchlauf

vor Coffein

Nr.	Alter	Geschlecht	Δ MAP [mmHg]	Vasokonstriktion [%]
1	25	M	20	-4,6
2	38	M	18	-4,5
3	25	W	12	-13,2
4	37	W	10	-9,1
5	44	W	12	-8,1
6	25	W	14	-5,1
7	28	W	13	-9,0
8	38	W	18	-6,9
9	28	M	16	-7,0
10	32	M	7	-3,2
11	27	M	19	-4,7
12	25	M	21	-6,0
13	25	W	17	-2,6
14	26	M	16	-7,9
15	21	W	12	-8,5

Tabelle 10:

Änderung des MAP und Vasokonstriktion

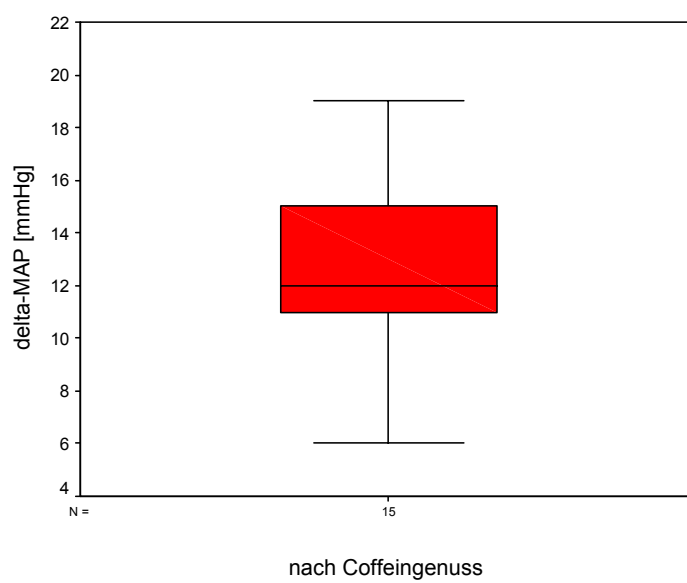
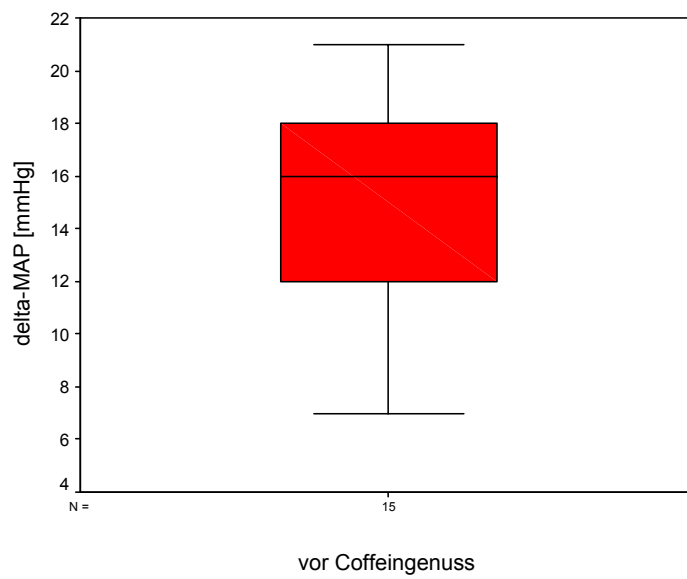
Messdurchlauf

nach Coffein

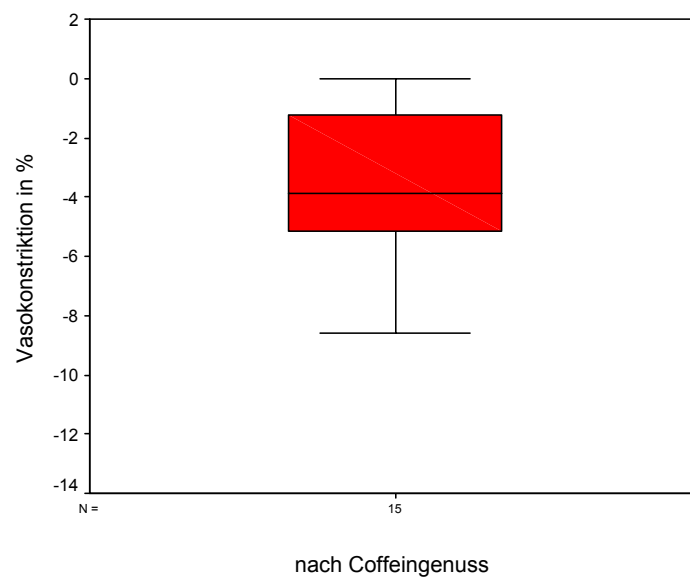
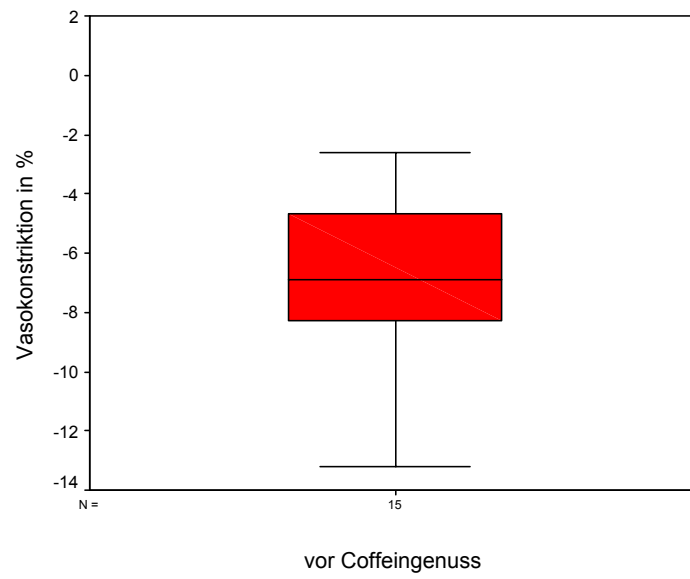
Nr.	Alter	Geschlecht	Δ MAP [mmHg]	Vasokonstriktion [%]
1	25	M	12	-4,4
2	38	M	11	Ø
3	25	W	6	-7,8
4	37	W	14	-4,4
5	44	W	12	-4,0
6	25	W	8	-5,9
7	28	W	13	Ø
8	38	W	16	-3,9
9	28	M	12	-1,2
10	32	M	9	-8,6
11	27	M	19	Ø
12	25	M	16	-1,4
13	25	W	16	-5,9
14	26	M	11	-1,3
15	21	W	14	-2,1

Die aus dem Blutdruckanstieg resultierende Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt) war im zweiten Versuchsdurchlauf, nach Coffeingenuss signifikant schwächer gegenüber dem ersten Messdurchgang ($p=0,01$).

Das bedeutet, die gleichen Versuchspersonen zeigten bei gleichen absoluten Ausgangswerten der Gefäßweite unter Coffeinwirkung eine signifikant verringerte myogene Antwort auf die gleiche Blutdrucksteigerung.



Abbildungen 20 und 21: Blutdruckerhöhung vor und nach Coffeingenuss



Abbildungen 22 und 23: Vasokonstriktion vor und nach Coffeingenuss

5.6. Individuelle Ergebnisse

Bei der individuellen Auswertung waren zwei Muster zu unterscheiden: dreizehn Probanden zeigten nach Kaffeegenuss einen leicht gesteigerten oder gleich gebliebenen Blutdruck zu Beginn des zweiten Versuchsablaufes.

Diese Probanden reagierten im zweiten Messdurchgang auf Blutdrucksteigerung mit einem abgeschwächten Bayliss-Effekt.

Zwei Probanden traten zum zweiten Versuchsablauf trotz Kaffeegenusses mit einem verringerten Ausgangsblutdruck gegenüber dem ersten Ablauf an.

Diese Probanden zeigten eine verstärkte myogene Antwort auf Blutdrucksteigerung unter Coffein.

Drei Probanden klagten nach Coffeingenuss über leichten Magendruck, der zweite Messdurchlauf musste jedoch deshalb nicht abgebrochen werden.

6. Diskussion

6.1. Methodischer Teil

6.1.1. Gerätetechnologie

Am Menschen konnten nichtinvasive Untersuchungen retinaler Gefäße bisher nur mit der Vermessung von Fundusphotographien, Filmen oder Videobändern durchgeführt werden und waren dadurch extrem zeitaufwendig.

Eine bessere Darstellung der Gefäße am Augenhintergrund gelang mit der Einführung von Indikatorsubstanzen. Der wohl heute noch bedeutendste Indikatorstoff ist das erstmals im Jahre 1871 bei Bayer synthetisierte Fluorescein. Sorsby und Mitarbeiter berichteten 1937 erstmals über Fluoreszenzphänomene in Netzhautgefäßen des Menschen nach intravenöser Fluoresceingabe. Novotny und Alvis führten 1961 im Eigenversuch die erste Sequenzangiographie nach intravenöser Fluoresceingabe durch (Novotny und Alvis 1961). Sie beschrieben detailliert Methodik und theoretischen Hintergrund, was prinzipiell bis heute Gültigkeit besitzt.

Verbesserungen in der Qualität der Fluoreszenzangiographie sind auf neue Indikatorsubstanzen, zum Beispiel Indocyanin und technische Neuerungen zurückzuführen. Durch die Einführung der Videokamera konnte die zeitliche Auflösung von Angiographien deutlich verbessert werden.

Die Scanning-Laser-Ophthalmoskopie (SLO) stellt eine weitere Verbesserung der Angiographie dar. Hierbei wird mittels eines Argon-Lasers die Netzhaut abgetastet.

Für hämodynamische Untersuchungen mit dem SLO ist jedoch zusätzlich ein digitales Bildverarbeitungssystem erforderlich und die Auswertung wegen fehlender automatisierter Verarbeitungstechniken zeit- und arbeitsintensiv.

Durch die Einführung des in Jena entwickelten Retinal-Vessel-Analyzer (RVA) steht ein Gerät zur nicht invasiven Online-Messung von retinalen Gefässdurchmessern zur Verfügung. Erstmals kann am Fundus eine zirkadiane Rhythmik der Gefäßweite gemessen werden (Pietscher et al 1997). Diese biologische Variabilität der Gefäßweite verdeutlicht die Ungenauigkeit bei der Gefäßweitweitenmessung, die auf der Momentaufnahme eines Fotos beruht und unterstreicht die Genauigkeit einer kontinuierlichen Messung mittels RVA.

Mit dem neu entwickelten RVA steht zum ersten Mal ein Gerät zur Verfügung, das eine nichtinvasive in-vivo Messung der myogenen Gefässantwort auf Blutdrucksteigerung, also eine Messung des Bayliss-Effektes an menschlichen Netzhautgefässen ermöglicht.

In Arbeiten mit dem RVA in Jena konnte bereits der Einfluss von Sauerstoff oder Glukose auf den Bayliss-Effekt direkt nachgewiesen werden. Diabetiker zeigen zum Beispiel im Vergleich zu Gesunden eine deutlich geringere myogene Antwort bei gleichem Blutdruckanstieg.

6.1.2. Diskussion eigener Untersuchungen

Bei allen 15 Probanden war im ersten Messdurchgang nach Blutdrucksteigerung eine Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt) nachweisbar.

Die unter Provokation in Phase II erreichten Blutdruckwerte Δ MAP zeigten im Vergleich der beiden Messdurchgänge keinen signifikanten Unterschied.

Dennoch war im zweiten Messdurchgang, nach Coffeingenuss bei drei Probanden unter Blutdrucksteigerung kein Bayliss-Effekt nachweisbar, bei neun Probanden fiel die Vasokonstriktion geringer und lediglich bei drei Probanden stärker aus als im ersten Messdurchgang.

Dieses signifikant unterschiedliche Gefäßverhalten der Arteriole nach Coffeingenuss trotz annähernd gleicher Δ MAP-Werte in beiden Messdurchgängen könnte einerseits durch coffeinbedingte Effekte, andererseits durch methodische Fehler hervorgerufen sein.

Um die methodischen Fehler so gering als möglich zu halten, wurden vor Versuchsbeginn Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Versuchsabläufen definiert. Diese waren arterieller Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Verdacht auf oder diagnostiziertes Glaukom, Diabetes mellitus sowie regelmäßige Medikamenteneinnahme.

Alle untersuchten Probanden durften vier bis sechs Stunden vor Versuchsbeginn nicht gegessen oder getrunken und auch nicht geraucht haben. Diese Karenz galt, bis auf die von uns verabreichte Tasse Kaffee auch für die Zeit zwischen den beiden Messdurchgängen.

Bei sämtlichen Probanden wurde zunächst ein vollständiger ophthalmologischer Status zum Ausschluss messwertbeeinflussender Augenerkrankungen erhoben. Dieser umfasste Visusbestimmung, Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte und Messung des Augeninnendruckes.

Die hohe Messwertgenauigkeit bei Untersuchungen mit dem Retinal-Vessel-Analyzer wurde bereits erwähnt. Erstmals konnten mit dem RVA auch zirkadiane Schwankungen der Gefäßweite erfasst und berücksichtigt werden. Unabhängige Untersuchergruppen konnten die hohe Präzision der Messungen mit dem RVA bestätigen (Polak et al 2000)

Da durch die genannten Standardisierungsbedingungen während unserer Untersuchungen methodische Fehler fast ausgeschlossen werden konnten, bleibt für das unterschiedliche Gefäßverhalten der Arteriole im zweiten Messdurchgang vor allem eine Erklärung: die Änderungen sind durch die Gabe von Coffein bedingt.

Unsere erhobenen Daten stehen in gutem Einklang mit der Literatur. Im Folgenden soll deshalb auf coffeinbedingte Effekte genauer eingegangen werden.

6.2. Pharmakologischer Teil

Schon Honore´ de Balzac war ein großer Kaffeeliebhaber und wusste um die anregenden Eigenschaften dieses Getränks. Auch große Philosophen, Immanuel Kant, Jean-Jacques Rousseau und Voltaire hatten sich dem Kaffee zugewandt um besser nachdenken zu können (Braun 1998).

Seine große Beliebtheit verdankt das Coffein wie bereits beschrieben einem erstaunlich breiten Wirkungsspektrum. Es beeinflusst die Funktionen fast aller Körpersysteme und gilt dennoch als eines der am wenigsten schädlichen Genussmittel.

6.2.1. Geschichte des Kaffees

Bereits Anfang des 11. Jahrhunderts fand bei dem arabischen Philosophen und Heilkundigen Ibn-Sina (Avicenna) erstmals ein Heilmittel „Bunchum“ Erwähnung, welches aus dem Jemen kam. Später wurde die Bezeichnung „Bunc“ für Kaffeeanbau und –bohne genutzt. Dies gilt einigen Historikern als Beweis, dass bereits Avicenna den Kaffee gekannt haben könnte. Einer Legende nach wurde der Kaffee durch das auffällige Verhalten einer Viehherde entdeckt. Hirten aus Kaffa in Abessinien klagten über nächtliche Ruhelosigkeit ihrer Tiere. An der Stelle wo die Tiere gegrast hatten, fanden Mönche eine dunkelgrüne Pflanze, die grüne, gelbe und rote kirschenartige Früchte trug. Die Mönche bereiteten sich daraus einen Aufguss und ohne das geringste Bedürfnis nach Schlaf konnten sie nun nachts wachen oder beten.

Vor mehr als 500 Jahren wurde der Kaffee dann als Heil- oder Arzneimittel entdeckt. Der Augsburger Medicus Leonhardt Rauwolf bereiste in den Jahren 1573-1576 den vorderen Orient. Er beschreibt in seinem Reisebericht aus dem Jahr 1582 als erster Europäer das Getränk, den Ausschank und den Grundstoff.

Vielerorts war der Kaffee im 17. Jahrhundert nur in Apotheken erhältlich und konnte vom Arzt mit einem Rezept über *Coffea arabica* verordnet werden. Man schrieb ihm die Eigenschaft zu, die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit zu verbessern. Indikationen für eine solche Verordnung waren: Verdauungsbeschwerden wie Völlegefühl oder Verstopfung, Appetitlosigkeit, Kurzatmigkeit, Schnupfen, Antriebsarmut, etc. Kaffee wurde als Therapeuticum sowohl bei Müdigkeit als auch bei Schlafstörungen eingesetzt.

6.2.2. Botanik

Die Gattung *Coffea* gehört zur Pflanzenfamilie der Rubiaceen. Innerhalb der Gattung *Coffea* sind zwei Vertreter von besonderer wirtschaftlicher Bedeutung:

1. *Coffea arabica* (Hochlandkaffee)

Auf diese Art entfallen mehr als 70 % der Weltkaffeeproduktion.

2. *Coffea canephora*, auch *Coffea robusta* genannt (Tieflandkaffee)

Alle *Coffea*-Arten haben ihren Ursprung in Afrika. Das natürliche Verbreitungsgebiet des wildwachsenden Arabica-Kaffees liegt im Hochland Äthiopiens sowie im angrenzenden Sudan. Er gedeiht dort als Unterwuchs in kühlen schattigen Wäldern in Höhenlagen zwischen 1300 und 1800 m.

Als Kulturpflanze ist Kaffee relativ jung und nur wenige Generationen von seinen wildwachsenden Vorfahren entfernt. Er wird heute in der gesamten Subtropenzone der Erde sowie in tropischen Höhenlagen angebaut.

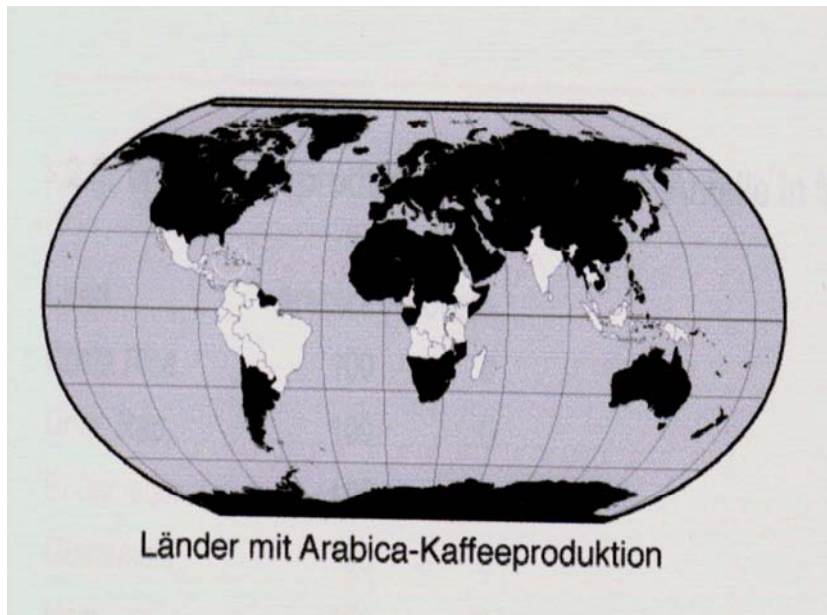


Abbildung 11: Länder mit Arabicaproduktion



Abbildung 12: Länder mit Robustaproduktion

Die Pflanze *Coffea arabica* wächst wild bis zu 4 m hoch, kann aber auch strauchförmig gehalten werden. Die Blätter sind immergrün, länglich oval und fühlen sich lederartig an.

Die fünfgliedrigen Blüten sind weiß und erinnern an Jasmin. Sie sind nur wenige Stunden befruchtungsfähig. Die Blüte setzt nach der Trockenperiode, unmittelbar nach den ersten Regenfällen ein.

Nach der Befruchtung entwickeln sich in 7 bis 9 Monaten die elliptischen, zwei Samenkern enthaltenden, kirschenähnlichen Früchte des Kaffeebaums. Die Farbe dieser sogenannten KaffEEKirschen wechselt während der Reifephase von grün über gelb zu rot und im überreifen Zustand zu schwarz. Die zwei enthaltenen Samenkern werden üblicherweise als Kaffeebohnen bezeichnet.



Abb.: 14: Pflanze

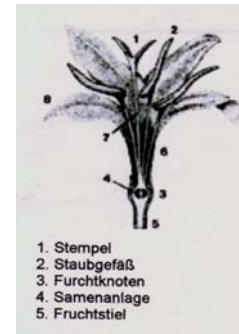


Abb. 15: Blüte



Abb. 16: Fruchtstand

6.2.3. Coffein als Hauptbestandteil des Kaffee

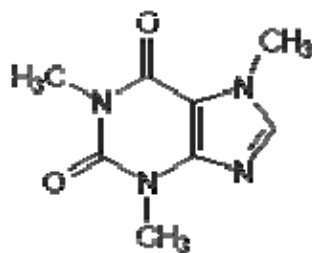
Der Kaffee enthält neben seinem wichtigsten und biologisch aktivsten Wirkstoff, dem Alkaloid Coffein Säuren, z.B. Chlorogen- oder Kaffeesäure, Kohlenhydrate, Fettstoffe, Eiweißstoffe, Mineral- und Aromastoffe sowie Wasser. Sie wurden bereits an früherer Stelle ausführlich beschrieben.

6.2.3.1. Eigenschaften des Coffeins

Coffein kommt natürlich vor zum Beispiel in: Kaffee mit 0.7 bis 2.5%, Schwarztee mit 1 bis 4.5%, Mate mit 0.3 bis 1.5%, Guarana mit 4 bis 8%, Kolanüssen mit etwa 1.5%, Kakaokernen mit etwa 0.2% bezogen auf die Trockenmasse. Insgesamt synthetisieren mehr als hundert Pflanzenarten in ihren Samen, Blättern, der Rinde oder anderen Geweben Coffein.

Summenformel: $C_8H_{10}N_4O_2$

Strukturformel:



Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin)

Molekülmasse: 194,19 g/mol

Coffein ist ein weißes Kristallpulver oder farbloses Kristall von bitterem Geschmack und geruchlos. Die Löslichkeit in Wasser, besonders in siedendem Wasser ist gut, die in Alkohol mäßig. Coffein wird im Magen-Darm-Kanal schnell resorbiert, im Organismus fast vollständig verstoffwechselt und nur in geringen Mengen im Harn ausgeschieden.

Die Bioverfügbarkeit der Methylxanthine liegt bei nahezu 100%. Lediglich ein Anteil von 5% wird unverändert über den Urin ausgeschieden, 95% der Dosis werden metabolisiert.

Die Halbwertszeit liegt bei Erwachsenen zwischen 4 und 6 Stunden und ist bei Kindern und Schwangeren deutlich verlängert. Raucher bauen Coffein bedingt durch Enzyminduktion doppelt so schnell ab wie Nichtraucher (Adam und Forth 2001).

Die tödliche Coffeindosis wird für Erwachsene mit 5 bis 10 g angegeben (Adam und Forth 2001).

Coffeinhaltige Getränke werden schon seit langer Zeit als Genussmittel verwendet. Mäßige Coffeinemengen regen Herztätigkeit, Atmung und Stoffwechsel an, was eine Erhöhung von Blutdruck, Körpertemperatur und Blutumlaufgeschwindigkeit zur Folge hat. Höhere Coffeindosen (zum Beispiel enthalten in 5 bis 6 Tassen Kaffee) erzeugen unter anderem Händezittern und Beschwerden in der Herzgegend.

Die Verordnung über coffeinhaltige Erfrischungsgetränke schreibt für diese einen Coffeingehalt zwischen 65 bis maximal 250 mg je Liter Getränk, sowie eine klare und unzweideutige Bezeichnung dessen auf der Zubereitung vor.

Energy-Drinks die entsprechend des Lebensmittelgesetzes § 47a nach Deutschland eingeführt werden, dürfen maximal 320 mg Coffein je Liter Getränk enthalten.

Der Coffeingehalt verschiedener Getränke ist in Abbildung 17 (Adam und Forth 2001) dargestellt.

Tabelle 2 Coffeingehalt verschiedener Getränke			
	Einheit	mg/Einheit	mg/Liter
Kaffee	1 Tasse zu 140 ml	67–112	480–800
Espresso	1 Tasse zu 50 ml	50–60	1000–1200
Schwarzer Tee	1 Tasse zu 140 ml	20–50	160–400
Kakao	1 Tasse zu 150 ml	2–6	10–32
Cola-Getränk	1 Glas zu 200 ml	30–40	65–250
Energydrinks			5–1200
(nach Angaben aus dem Bundeslebensmittelschlüssel 1995 und Kirschbaum et al. 2001)			

Abbildung 17: Coffeingehalt verschiedener Getränke

6.2.3.2. Wirkung des Coffeins

6.2.3.2.1. Allgemeine Zellphysiologie

Zellen müssen ihre Funktionen auf Umweltbedingungen und auf die Bedürfnisse anderer Zellen im Organismus ausrichten und deshalb funktionell gesteuert werden.

Mögliche Mechanismen der Steuerung sind nachfolgend dargestellt:

- a) Änderungen des Membranpotentials der Zelle: Verschiebungen des Membranpotentials können die Konformation von Membranproteinen beeinflussen und somit das Öffnen und Schließen von Kanälen erreichen. Auch manche Membranpumpen hängen vom Membranpotential ab.
- b) Extracelluläre Steuerstoffe: Dazu zählen synaptische Überträgerstoffe, lokale Wirkstoffe sowie Hormone und Antigene in Immunreaktionen.
- c) Lokal chemische Wirkstoffe: Hierbei unterscheidet man Wirkstoffe, die in spezialisierten Zellen freigesetzt werden und deren Wirkung sich auf kleine Zellgruppen beschränkt (zum Beispiel Histamin) von solchen Wirkstoffen, die an vielen Zellen freigesetzt werden (zum Beispiel Prostaglandine). Andere lokale Wirkstoffe als die bereits erwähnten sind die Wachstumsfaktoren oder die Hormone.

Die bereits beschriebenen Steuerfunktionen wirken auf die Zellmembran. Dort eintreffende Informationen müssen meist zunächst in Reaktionen von Zellorganellen umgewandelt werden. Dazu bedient sich die Zelle verschiedener Botenstoffe oder „second messengers“. Wichtige, hier zu erwähnende Botenstoffe sind zum Beispiel Ca^{2+} und cAMP (cyclisches Adenosin-Mono-Phosphat).

Die intracelluläre Ca^{2+} - Konzentration einer ruhenden Zelle ist gering. Kommt es durch Änderung im Membranpotential zur Öffnung spezifischer Membrankanäle, so dringt Ca^{2+} in die Zelle ein. Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} - Konzentration ermöglicht in der Zelle wichtige Reaktionen.

Nach Stimulation durch verschiedene Botenstoffe oder Hormone wird eine Adenylatcyclase aktiviert, welche die Umwandlung von intrazellulärem ATP in cAMP katalysiert. Der in die Zelle diffundierende Botenstoff cAMP aktiviert eine Adenylatkinase und setzt daraus eine katalytische Untereinheit C frei. Diese wiederum katalysiert die Phosphorylierung von Proteinen und macht sie so funktionsfähig. Diese Proteine sind verantwortlich für spezifische Effekte in der Steuerung.

6.2.3.2.2. Wirkungsmechanismen des Coffeins

Das breite Wirkungsspektrum des Coffeins beruht auf verschiedenen Wirkungskomponenten.

In höheren Dosen verhindert Coffein den enzymatischen Abbau von cyclischem Adenosin-Mono-Phosphat (cAMP). Vermittelt wird diese Wirkung zum Beispiel durch eine Aktivierung der intrazellulären Adenylatcyclase. Sowohl durch eine erhöhte cAMP-Konzentration in den Zellen als auch durch direkte Wirkung beeinflusst Coffein den transmembranen Ca^{2+} -Einstrom.

Ca^{2+} -Ionen werden aus intracellulären Speichern ins Cytoplasma freigesetzt und führen zu einer Kontraktionssteigerung an Herz-beziehungsweise quergestreifter Muskulatur (Adam und Forth 2001).

Wie in unseren Untersuchungsergebnissen bestätigt, kann es nach Coffeingenuss cAMP-vermittelt sowohl zu einem Anstieg als auch zu einem Absinken des Blutdruckes kommen.

Durch direkte Wirkung von Coffein auf die glatte Gefäßmuskulatur kommt es an den Gehirngefäßen zu einer Gefäßverengung, bei Nieren-, Herz- und peripheren Gefäßen jedoch zu einer Erweiterung.

Als biochemischer Angriffspunkt für die ZNS-Wirkung des Coffeins und anderer Methylxanthine wird die kompetitive Hemmung der A₁- und A₂-Adenosinrezeptoren angesehen. An diese Rezeptoren, die sich an der Außenseite der Zellmembran befinden, koppelt das Nucleosid Adenosin und steuert verschiedene Funktionen der Zelle. Coffein verdrängt Adenosin an den Rezeptorbindungsstellen und schwächt somit bestimmte Wirkungen des Adenosins ab beziehungsweise hebt sie vollständig auf.

Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Neurotransmittern. Nach Coffein sind der Sympathikotonus und die Konzentration von Catecholaminen im Plasma erhöht. Auf diesen Wechselwirkungen beruhen wahrscheinlich die zentral erregenden Effekte des Coffeins.

Unter dem Einfluss des Coffein kommt es zu einer psychomotorischen Stimulation: Antrieb und Stimmung werden positiv beeinflusst, die Müdigkeit nimmt ab, Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen, Lernfähigkeit und Bewegungsdrang nehmen zu.

Nach Kaffeeegenuss kommt es zu einem Anstieg von Atemfrequenz und Atemvolumina, was sowohl auf eine direkte Stimulierung des Atemzentrums als auch auf eine Bronchienerweiterung durch Erschlaffung ihrer glatten Muskelzellen zurückzuführen ist (Czok 1977). Auch die bronchospasmolytischen Wirkungen des Coffein werden durch die Blockade von A₁-Adenosinrezeptoren erklärt, sind jedoch erst ab Dosen von 600 bis 800 mg zu beobachten. Als weitere Wirkung wird die Aktivierung der Adenylatcyclase angenommen (Adam und Forth 2001).

Für die Kaffeewirkung auf den Verdauungstrakt wird eine Mitbeteiligung anderer Inhaltsstoffe insbesondere der Chlorogen- und der aus ihr entstehenden Kaffeesäure angenommen. Diese Röststoffe sollen auch verantwortlich sein für gelegentlich auftretende Unverträglichkeitserscheinungen wie Sodbrennen,

Völlegefühl, Magendruck etc. Diese Nebenwirkungen können direkt durch die genannten Inhaltsstoffe oder indirekt über deren positive Wirkung auf die Freisetzung bestimmter Hormone wie Gastrin, Cholecystokinin, Pancreocymmin, Sekretin oder Enterogastrol ausgelöst werden.

Kaffee führt über eine Anregung der Magensekretion zu einer Appetitssteigerung und besserer Verdauung. Auch hierfür wird zum Teil die Hemmwirkung der Adenylatcyclase verantwortlich gemacht.

Über eine Stimulierung der Salzsäurebildung im Magen kommt es zu einer Anregung der Sekretion des „intrinsic factors“ und damit zu einer besseren Vitamin B12-Resorption. Kaffee fördert außerdem die Gallesekretion und wird deshalb als wohltuendes Getränk nach besonders reichlichen und fetthaltigen Speisen empfohlen. Zusätzlich steigert Coffein die Lipolyse durch Hemmung der Phosphodiesterase.

Die Steigerung der diuretischen Aktivität der Nieren führt man auf eine bessere Nierendurchblutung sowie Hemmung der tubulären Rückresorption von Elektrolyten zurück (Adam und Forth 2001).

Als weitere Wirkung nach Kaffeegenuß konnte am Auge eine Erhöhung des Bestandspotentials während des gesamten Kurvenverlaufs im Mittelwert-Elektrookulogramm (EOG) gegenüber dem EOG bei Kaffeeabstinenz nachgewiesen werden (Müller et al 1973).

Ebenso regt Kaffee die Adrenalinausschüttung an, was in hohen Dosen zu einer Pupillenerweiterung führen kann.

In der Beaver Dam Eye Study wurde über einen Zeitraum von fünf Jahren der Einfluss von Coffein auf die Inzidenz einer juvenilen Maculadegeneration untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer früheren Form der Maculopathie,

weichen Drusen oder Pigmentverschiebungen und Coffein nachgewiesen werden (Tomany et al 2001).

6.2.3.2.3. Nebenwirkungen des Coffeins

Bisher konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Kaffeegenuss und bestimmten Zivilisationskrankheiten, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Gicht, Myocardinfarkt, Magen-Darm-Ulcera oder Krebserkrankungen nachgewiesen werden (Czok 1977). Die subjektiven Auswirkungen nach Coffeingenuss sind individuell sehr unterschiedlich. Auch nach Coffeingenuss treten typische Anzeichen einer Drogensucht erkennbar, zum Beispiel Toleranzentwicklung, Abhängigkeit und vorübergehende Entzugssymptome nach Absetzen (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Reizbarkeit, Erschöpfung) auf.

Nach Coffeinaufnahme kommt es zu einer minimalen Verschlechterung der Geschicklichkeit vor allem bei jenen Aufgaben, die eine hohe visuell-motorische Koordination erfordern.

Ab einer Konzentration von 200-300 mg Coffein kommt es zu Zittern, motorischer Unruhe, Übelkeit und Erbrechen (Adam und Forth 2001). Vergiftungserscheinungen durch Kaffeegenuss sind wegen der dafür erforderlichen Trinkmenge praktisch ausgeschlossen. Ab einer aufgenommenen Coffeinmenge von 1 Gramm kann es jedoch zu deliranten Seh- und Hörstörungen sowie extremer Tachykardie und Extrasystolie kommen. Die letale Dosis für Menschen liegt bei etwa 10 Gramm.

6.2.3.2.4. Coffein als Therapeuticum

Coffein als Therapeuticum ist schon lange bekannt. So litt beispielsweise Theodor Roosevelt als Kind unter Asthmaanfällen.

Sein Arzt empfahl geringe Mengen Kaffee zur Linderung (Braun 1998).

Trigonellin als wichtiger Kaffeeinhaltsstoff wird bei der Röstung durch Demethylierung größtenteils in Nicotinsäure (Niacin) umgewandelt. Kaffee wird demzufolge mit gutem Erfolg bei Niacinmangelzuständen z.B. Pellagra eingesetzt.

Coffein vermag nach neueren Erkenntnissen die Symptomatik der Parkinsonschen Krankheit zu mildern, wofür eine Blockade von A2-Adenosinrezeptoren verantwortlich gemacht wird (Adam und Forth 2001).

Ebenso kommt es durch Coffeinzusatz zu einer Wirkungsverstärkung schwach wirksamer Analgetika (Fox 1988). Eine analgetische Wirkung des Coffeins selbst wird vermutet.

Der positive Einfluss von Coffein bei vasomotorischem Kopfschmerz wird durch eine Kontraktion von Hirngefäßen und eine Senkung des Liquordruckes erklärt.

Kaffee wird heute als Alternative zu Metamphetamin zur Therapie bei hyperkinetischen Kindern eingesetzt. Folgender Wirkungsmechanismus wird angenommen: Von vornherein besteht bei hyperkinetischen Kindern eine stärkere Stimulierung des Zentralnervensystems und damit auch eine gesteigerte Funktion des vegetativen Nervensystems. Beim Einwirken weiterer stimulierender Einflüsse zum Beispiel durch Coffein kommt es über eine Gegenregulation zu einer Erhöhung des Parasympathicus und damit zu dämpfenden Einflüssen.

Der Vorteil des Coffeins gegenüber den Metamphetaminen liegt darin, dass keine Suchtgefahr besteht.

Neuere Untersuchungen bestätigen, dass Coffein und andere zentralerregende Substanzen die Bildung von Dopamin, einer wichtigen Überträgersubstanz im Gehirn fördern kann (Czok 1977). Man vermutet, dass die analgetische Wirkung der Opiate unter anderem durch Dopamin als Transmitter vermittelt wird (Schmidt und Thews 1995).

Der günstige Einfluss des Coffeins auf die Verdauung wurde bereits erwähnt. Nach dem Kaffeegenuß kommt es meist zu einer beschleunigten Darmperistaltik und Darmentleerung. Die Verwendung von Kaffee zur Darmregulierung ist anderen Abführmitteln vorzuziehen, da Kaffee selbst größere Mengen an Kalium enthält und somit nicht mit Kaliummangelzuständen gerechnet werden muss.

Weiterhin fördert Coffein die Glykogenolyse und Lipolyse und hat so einen günstigen Einfluss auf den Fettstoffwechsel.

Auf die psychostimulierende Wirkung des Kaffee wurde bereits eingegangen.

Nicht unerwähnt bleiben soll der Gehalt an wichtigen Spurenelementen im Kaffee, zum Beispiel Eisen, Magnesium, Mangan und wie bereits dargestellt Kalium.

7. Schlussfolgerungen

Kaffee zählt heute zu den weltweit beliebtesten Genussmitteln und coffeinhaltige Erfrischungsgetränke erfreuen sich zunehmender Popularität.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, in wieweit die orale Coffeinzufuhr retinale Gefäßreaktionen beeinflusst.

Die Untersuchungen wurden mit dem in Jena entwickelten Retinal-Vessel-Analizer durchgeführt, mit dem erstmals nichtinvasive in-vivo Messungen retinaler Gefäße möglich sind.

Die Coffeinwirkung auf das kardiovaskuläre System wird durch die Antagonisierung des cyclischen Adenosin-Mono-Phosphates vermittelt und führt zu einer milden systolischen und diastolischen Blutdruckerhöhung.

Bei unseren Messungen wurde an 15 gesunden Normalprobanden in einem standardisierten Untersuchungsprotokoll eine Blutdruckerhöhung provoziert, um eine Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt) auszulösen. Dieses Untersuchungsprotokoll wurde jeweils einmal vor und nach oraler Coffeinaufnahme durchlaufen.

Die deutliche Schwankung unserer Messergebnisse der retinalen Gefäßreaktion nach Coffeingenuss gegenüber den Messergebnissen vor Coffeingenuss lässt einen Verzicht auf dieses Genussmittel vier bis sechs Stunden vor und während Durchblutungsmessungen an der Netzhaut geboten erscheinen. Verfälschungen der Messergebnisse durch Coffein sind wahrscheinlich.

8. Literaturverzeichnis

Adam O, Forth W. 2001. Coffein: Umgang mit einem Genussmittel, das auch pharmakologische Wirkungen entfalten kann. Deutsches Ärzteblatt, 98:2816-2818.

Agatha M, Breckenridge C, Soyemi EA. 1978. Some preliminary observations on the effects of kola nut on the cardiovascular system. Niger Med J, 8(6):501-505.

Auterhoff H, Knabe J. 1983. Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. 11te Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 441ff.

Axenfeld T, Pau H, Bialasiewicz A, Hrsg, 1992. Lehrbuch der Augenheilkunde. 13te Auflage. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag.

Bachmann K, Vilser W, Riemer T, Blum M, Lang G, Lang GK. 1997. Reaktionen retinaler Gefäße auf Sauerstoff- und Carbogeninhalation. Ophthalmologe, 94:S40.

Banks M. 1999. Kaffee: Die schwarze Leidenschaft. Bindlach: Gondrom

Bayliss WM. 1902. On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. J Phys, 28:220-231.

Bellet S, Kershbaum A, Aspe J. 1965. The effect of caffeine on free fatty acids. Arch Intern Med, 116:750-752.

Bertolini R, Leutert G, Rother P, Scheuner G, Wendler D, Hrsg. 1987. Systematische Anatomie des Menschen. Dritte Auflage. Berlin: Verlag Volk und Gesundheit.

Blum M, Bachmann K, Pietscher S, Bräuer-Burchardt C, Vilser W, Strobel J. 1997. Online Messung retinaler Arterienäste bei Typ-II Diabetikern. *Ophthalmologe*, 94:724-727.

Blum M, Bachmann K, Pils C, Brändel C, Strobel J. 1999. Breakdown of myogenic autoregulation in human retinal arteries with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(4):S308.

Blum M, Bachmann K, Strobel J. 2000. Alterskorrelation der blutdruckinduzierten myogenen Autoregulation von menschlichen retinalen Arteriolen an 40 Probanden. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 217:225-230.

Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. 1999. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237:296-300.

Blum M, Kubetschka U, Hunger-Dathe W, Bachmann K, Müller UA, Strobel J. 2000. Autoregulation retinaler Arteriolen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Normalprobanden. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 216:40-44.

Boutjdir M, el-Sherif N, Gough WB. 1990. Effects of caffeine and ryanodine on delayed afterdepolarizations and sustained rhythmic activity in 1-day-old myocardial infarction in the dog. *Circulation*, 81:1393-1400.

Braun S. 1998. Der alltägliche Kick: von Alkohol und Koffein. Basel: Birkhäuser.

Brockhaus Enzyklopädie in 24 Bänden. 1990. Band 11. Mannheim: Brockhaus.

Buhr G. 1966. Über die Wirkung von Kaffee auf die Kreislaufperipherie und deren nervöse Regulation. *Ärztliche Forschung*, 2:89-94.

Buhr G, Landgrebe B. 1963. Über die Wirkung von gefiltertem und ungefiltertem Kaffee auf die nervöse Erregbarkeit und die Kreislaufdynamik des Menschen. *Med Klin*, 58:1477-1480.

Burger A, Wachter H. 1998. Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch. Achte Auflage. Berlin, New York: de Gruyter.

Cameron OG, Modell JG, Hariharan M. 1990. Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Science*, 47:1141-1146.

Casiglia E, Bongiovi S, Paleari CD, Petucco S, Boni M, Colangeli G, Penzo M, Pessina AC. 1991. Hemodynamic effects of coffee and caffeine in normal volunteers: a placebo-controlled clinical study. *J Intern Med*, 229:501-504.

Choi A, Laurito CE, Cunningham FE. 1996. Pharmacologic management of postdural puncture headache. *Ann Pharmacother*, 30:831-839.

Curatolo PW, Robertson D. 1983. The health consequences of caffeine. *Ann Intern Med*, 98: 641-653.

Coutourier EGM, Laman DM, van Duijn MAJ, van Duijn H. 1997. Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. *Cephalalgia*, 17(3):188-190.

Czok G. 1977. Kaffee und Gesundheit. *Z Ernährungswiss*, 16:248-255.

Danielson TJ, Golsteyn LR. 1996. Systemic clearance and demethylation of caffeine in sheep and cattle. *Drug Metab Dispos*, 24:1058-1061.

Dawber TR, Kannel WB, Gordon T. 1974. Coffee and cardiovascular disease. Observations from the Framingham study. *N Eng J Med*, 291:871-874.

Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, Kerr D. 1996. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 347:19-24.

Eichler O. 1938. *Kaffe und Coffein*. Berlin: Julius-Springer-Verlag.

Evoniuk G, von Borstel RW, Wurtman RJ. 1987. Antagonism of the cardiovascular effects of adenosine by caffeine or 8-(p-Sulfophenyl)theophylline. *J Pharmacol Exp Ther*, 240:428-432.

Folkow B. 1949. Intravascular pressure as a factor regulating the tone of the small vessels. *Acta Physiol Scand*, 17:298-310.

Forth W. 1985. *Zur Problematik der schwachwirksamen Analgetika*. Karlsruhe: Braun.

Forth W, Hrsg. 1998. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 7te Auflage. Heidelberg: Spektrum-Akad-Verlag.

Fox W. 1988. Coffein plus Analgetika - eine sinnvolle Kombination. *Der Schmerz*, 2:183-197.

Friedman E, Smith TR, Kuwabara T. 1964. Retinal microcirculation in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31:217-226.

Gleiter CH, Deckert J. 1992. Coffein. Klinische Pharmakologie und Anwendung als Pharmakon. Med Monatsschr Pharm, 15: 258-269.

Haenel H, Forth W, Hoffmann P, Hrsg. 1992. Macht Kaffee krank? Frankfurt/Main: pmi-Verl-Gruppe.

Heimann K. 1975. Die Anatomie der chorioidalen und retinalen Gefäßversorgung des hinteren Augenpols. Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges, 73:37-43.

Heise U. 1987. Kaffee und Kaffeehaus: Eine Kulturgeschichte. Leipzig: Edition.

Howe L. 1887. Photography of the interior of the eye. Trans Am Ophthalmol Soc, 4:568-571.

Huffmann G, Hrsg. 1997. Vegetativum, Schlaf, Schmerz. Reinbek: Einhorn-Press-Verlag.

James JE. 1994. Chronic effects of habitual caffeine consumption on laboratory and ambulatory blood pressure levels. J Cardiovasc Risk, 1:159-164.

Julien RM. 1997. Drogen und Psychopharmaka. Heidelberg: Spektrum-Akad-Verlag.

Kanski JJ. 1996. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. Zweite Auflage. Stuttgart: Georg- Thieme- Verlag.

Kaufman PL, Alm A. 2003. Adler's physiology of the eye: clinical application. 10te Auflage. St Louis: Mosby.

Kirchhoff M, Torp-Pedersen C, Hougaard K, Jacobsen TJ, Sjol A, Munch M; Tingleff J, Jorgensen T, Schroll M. 1994. Casual blood pressure in a general Danish population. Relation to age, sex, weight, height, diabetes, serum lipids and consumption of coffee, tobacco and alcohol. J Clin Epidemiol, 47:469-474.

Kirschbaum J, Taschan H, Brückner H. 1987. Koffeingehalt neuartiger Getränke. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Pharmakologie und Toxikologie. 5. Auflage. Berlin: Wissenschaftsverlag, 257-260.

Kraup O. 1998. Methylxanthine. In: Forth W, Hrsg. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pharmakologie und Toxikologie. 7te Auflage. Heidelberg: Spektrum-Akad-Verlag, 175-177.

Krey HF, Bräuer H. 1998. Chibret Augenatlas: Eine Repetition für Ärzte mit Zeigetafeln für Patienten: Zur Physiologie und Pathophysiologie des Auges. München: Medical Service.

Küchle HJ, Busse H. 1991. Taschenbuch der Augenheilkunde. Dritte Auflage. Bern: Hans-Huber-Verlag.

Kuwabara T, Cogan DG. 1960. Studies of retinal vascular patterns. Part I. Normal Architecture. Arch Ophthalmol, 64:904-911.

Lane AJP, Coombs RC, Evans DH, Levin RT. 1999. Effect of caffeine on neonatal splanchnic blood flow. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 80:F128-129.

Laties AM. 1967. Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to intraocular branches. Arch Ophthalmol, 77:405-409.

Leonhardt H. 1985. Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. 7te Auflage. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.

Lipsitz LA, Jansen RW, Connelly CM, Kelley-Gagnon MM, Parker AJ. 1994. Haemodynamic and neurohumoral effects of caffeine in elderly patients with symptomatic postprandial hypotension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Sci, 87:259-268.

Lotfi K, Grunwald JE. 1991. The effect of caffeine on the human macular circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 32:3028-3032.

Maier HG. 1981. Kaffee. Grundlagen und Fortschritte der Lebensmitteluntersuchung und Lebensmitteltechnologie. Berlin, Hamburg: Parey.

Markwardt F. 1998. Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Sechste Auflage. Berlin: Volk und Gesundheit.

Mathew RJ, Wilson WH. 1985. Caffeine induced changes in cerebral circulation. Stroke, 16:814-817.

Meyer AH, Hrsg. 1995. Lebensmittelrecht: Bundesgesetze und –verordnungen sowie EG-Recht über Lebensmittel, Tabakerzeugnisse, kosmetische Mittel und Bedarfsgegenstände. München: Beck.

Meyer-Rüsenberg HW, Emmerich KH. 1989. Leitfaden und Atlas der Fluoreszenzangiographie. Stuttgart: Kohlhammer.

Michaelson IC. 1954. Retinal circulation in man and animals. Springfield, Ill: Charles-C-Thomas.

Müller M. 1998. Kaffee. Eine kleine kulinarische Anthologie.
Stuttgart: Reclam.

Müller W, Haase E, Wedeking K, Niedlich R. 1973. Das Verhalten
des EOG nach Kaffeegenuss. Klein Monatsbl Augenheilkd,
162(3):379-83.

Mutschler E, Schäfer-Korting M. 1996. Arzneimittelwirkungen.
Siebente Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft.

Nehlig A, Daval JL, Debry G. 1992. Caffeine and the central
nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic
and psychostimulant effects. Brain Res Rev, 17:139-170.

Novotny HR, Alvis D. 1961. A method of photographing
fluorescence in circulating blood in human retina. Circulation,
24:82-86.

Oswald B, Vilser W, Oswald H, Jütte A, Königsdörffer E. Messung
strömungsphysiologischer Größen der Netzhautzirkulation bei
Normalprobanden. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 220: 39-41.

Oswald B, Vilser W, Oswald H, Jütte A, Königsdörffer E. Messung
strömungsphysiologischer Größen der Netzhautzirkulation bei
Diabetikern Typ 1 und 2. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,
220:42-46.

Passmore AP, Kondowe GB, Johnston GD. 1987. Renal and
cardiovascular effects of caffeine: a dose-response study. Clin Sci,
72:749-756.

Pietscher S, Vilser W, Bachman K, Senff I, Riemer, Th, Bräuer-Burchardt Ch, Blum M, Strobel J. 1997. The circadian relations between online measured diameter of retinal vessels and blood pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci, 38:S1048.

Polak K, Dorner GT, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, Eichler HG, Schmetterer L. 2000. Evaluation of the new Zeiss retinal vessel analyzer. Br J Ophthalmol, 84 :1285-1290.

Polensky, W. 1996. Der Bundeslebensmittelschlüssel (BLS II.2). In: Deutsches Arzneibuch. Sechste Ausgabe. Hamburg, Berlin, Bonn: Decker-Verlag.

Rava D. 1997. Il Caffè: die heiße Leidenschaft. München: Ed Spangenberg bei Droemer Knauer.

Repschlaeger BJ, Mc Pherson MA. 1984. Classification, mechanisms and management of headache. Clin Pharm, 3:139-152.

Riedel M. 1998. Kaffeekonsum bei kardiovaskulären Erkrankungen. Herz Kreislauf, 30:64-67.

Riemer T, Bachmann K, Vilser W, Blum M, Strobel J, Lang GK. 1997. The Bayliss-effect on retinal vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci, 38:S780.

Robertson D, Frolich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, Oates JA. 1978. Effects of caffeine in plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. N Engl J Med, 298:181-186.

Robertson D, Hollister AS, Kincaid D, Workman R, Goldberg MR, Tung CS, Smith B. 1984. Caffeine and hypertension. *Am J Med*, 77:54-60.

Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. 1981. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest*, 67:1111-1117.

Rohen JW. 1964. Das Auge und seine Hilfsorgane. In: Ocksche A, Vollrath L, Hrsg. 1979. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen 3: Haut und Sinnesorgane*. Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

Schmidbauer W, von Scheidt J. 1988. *Handbuch der Rauschdrogen*. 7te Auflage. München: Nymphenburger-Verlag.
Schmidt B. 1976. Influence of smoking cigarettes and drinking coffee on the slow retinal potential. *Bibl Ophthalmol*, 89(6):465-467.

Schmidt RF, Thews G, Hrsg. 1995. *Physiologie des Menschen*. 26te Auflage. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.

Schumacher GH. 1986. *Embryonale Entwicklung des Menschen*. 7te Auflage. Berlin: Volk und Gesundheit.

Silbernagl S, Despopoulos A. 1988. *Taschenatlas der Physiologie*. Dritte Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag.

Smith A, Brice C, Nash J, Rich N, Nutt DJ. 2003. Caffeine and central noradrenaline: effects on mood, cognitive performance, eye movements and cardiovascular function. *J Psychopharmacol*, 17: 283-292.

- Stahl E. 1981. Drogenanalyse II. Inhaltsstoffe und Isolierungen. Stuttgart: Wiss-Verl-Ges.
- Stella A. 1997. Das Buch vom Kaffee. München: Ars-Ed.
- Stöcklin J. 1996. Text zur Ausstellung: Wegzehrung - Pflanzen am Lebensweg des Menschen. Botanischer Garten der Universität Basel, 1. Juni - 29. Sept.
- Stubbs TA, Macdonald IA. 1995. Systemic and regional haemodynamic effects of caffeine and alcohol in fasting subjects. Clin Auton Res, 5:123-127.
- Teufl C, Clauss S. 1998. Kaffee: Die kleine Schule. München: Zabert-Sandmann-Verlag.
- Tomany SC, Klein R, Klein BE. 2001. The relation of coffee and caffeine to the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol, 132(2):271-273.
- Urgert R, Meyboom S, Kuilman M, Rexwinkel H, Vissers MN, Klerk M, Katan MB. 1996. Comparison of effect of cafetiere and filtered coffee on serum concentrations of liver aminotransferases and lipids: six months randomised controlled trial. British Medical Journal, 313:1362-1365.
- Varani K, Portaluppi F, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea PA. 1999. Caffeine alters A2A adenosine receptors and their function in human platelets. Circulation, 99:2499-2502.
- Vilser W, Riemer T, Münch K, Strobel J. 1996. Automatic online measurements of retinal vessel diameters. Invest Ophthalmol Vis Sci, 37:S269.

Wagner H. 1993. Pharmazeutische Biologie. Drogen und ihre Inhaltsstoffe. Fünfte Auflage. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag.

Wagner H, Bauer R. 1999. Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe. Sechste Auflage. Stuttgart: Wiss-Verl-Ges.

Wiederholt M, Bräuer H, Bräuer B. 1999. Excerpta ophthalmologica: Bildatlas zur Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation des Auges. München: Med Service.

Zahn KA, Li RL, Purssell RA. 1999. Cardiovascular toxicity after ingestion of „herbal ecstasy“. J-Emerg-Med, 17:289-91.

Lebenslauf Anke Marcus, geborene Wenzel

- geboren am 09.11.1967 in Lobenstein,
- verheiratet, drei Kinder,
- 1974 bis 1982 Polytechnische Oberschule Ebersdorf,
- 1982 bis 1986 Erweiterte Oberschule Lobenstein,
- 1986 Abitur,
- 1986 bis 1987 Vorpraktikantin am Agricola-Krankenhaus Saalfeld, Abteilung für Innere Medizin,
- 1987 bis 1989 Studium der Humanmedizin an der Karl-Marx-Universität Leipzig,
- 1989 Erstes Staatsexamen
- 1989 bis 1993 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Medizinischen Akademie Erfurt,
- 1992 Zweites Staatsexamen
- 1993 Drittes Staatsexamen
- 1993 bis 1995 Ärztin im Praktikum in der Augenabteilung des Krankenhauses Rudolstadt
- 1995 bis 1997 Facharztausbildung in der Augenabteilung des Krankenhauses Glauchau,
- 1997 bis 1998 Erziehungsurlaub,
- 1998 Anerkennung als Fachärztin für Augenheilkunde durch die Landesärztekammer Thüringen
- 1998 bis 2001 Mitarbeit in augenärztlicher Gemeinschaftspraxis in Schleiz
- seit 2001 als Augenärztin in Lobenstein tätig
- 1998 bis 2004 Erstellung der vorliegenden Arbeit

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. M. Blum; Herr Dr. med. K. Bachmann, Herr Dr. R. Vollandt, Frau Heller, Herr Prof. Dr. med. J. Strobel,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Saalburg-Ebersdorf, 18. Juni 2004

Anke Marcus

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Dr. med. habil. M. Blum für die Betreuung der Arbeit,
- Herrn Prof. Dr. med. J. Strobel für die Vergabe des Themas,
- Herrn Dr. med. K. Bachmann für das Anlernen am „Retinal Vessel Analyzer“,
- Herrn Dr. R. Vollandt für seine Hilfe bei statistischen Auswertungen,
- Frau Heller für Literaturrecherchen,
- meinen Probanden,
- den Mitarbeitern der Universitäts-Augenklinik Jena und meiner Praxis, die zu dieser Arbeit beigetragen haben,
- meiner Familie für ihr Verständnis.